

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SHIMIZU, Hatsushi  
Kantetsu Tsukuba Building  
6th Floor  
1-1-1, Oroshi-machi  
Tsuchiura-shi  
Ibaraki 300-0847  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 20 July 2001 (20.07.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference D1-006PCT	
International application No. PCT/JP99/07222	International filing date (day/month/year) 22 December 1999 (22.12.99)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant    ☒ the inventor    ☐ the agent    ☐ the common representative

Name and Address HIRAMURA, Takahiro 687-1-207, Takayanagi Arai-shi, Niigata 944-0013 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person    ☐ the name    ☒ the address    ☐ the nationality    ☐ the residence

Name and Address HIRAMURA, Takahiro 1-14-14-403, Sengen Tsukuba-shi Ibaraki 305-0047 Japan	State of Nationality JP	State of Residence JP
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

☒The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Shingo IGARASHI



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SHIMIZU, Hatsushi  
Kantetsu Tsukuba Building  
6th Floor  
1-1-1, Oroshi-machi  
Tsuchiura-shi  
Ibaraki 300-0847  
JAPON

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 20 July 2001 (20.07.01)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
<b>Applicant's or agent's file reference</b> D1-006PCT	
<b>International application No.</b> PCT/JP99/07222	<b>International filing date</b> (day/month/year) 22 December 1999 (22.12.99)

## 1. The following indications appeared on record concerning:

☒

the applicant

☒

the inventor

☐

the agent

☐

the common representative

## Name and Address

SETOI, Hiroyuki  
4-13-1, Namiki  
Tsukuba-shi  
Ibaraki 305-0044  
Japan

## State of Nationality

JP

## State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐

the person

☐

the name

☒

the address

☐

the nationality

☐

the residence

## Name and Address

SETOI, Hiroyuki  
10-7, Namiki-cho  
Ibaraki-shi, Osaka 567-0892  
Japan

## State of Nationality

JP

## State of Residence

JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

## 3. Further observations, if necessary:

## 4. A copy of this notification has been sent to:

✓

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized Signatory

Shinji IGARASHI





## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 21 August 2000 (21.08.00)	
<b>International application No.</b> PCT/JP99/07222	<b>Applicant's or agent's file reference</b> D1-006PCT
<b>International filing date</b> (day/month/year) 22 December 1999 (22.12.99)	<b>Priority date</b> (day/month/year) 24 December 1998 (24.12.98)
<b>Applicant</b> YAMASAKI, Noritsugu et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
09 June 2000 (09.06.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
\_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Kawa Mpav

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference D1-006PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT IPEA 416)	
International application No. PCT/JP99/07222	International filing date ( <i>day month year</i> ) 22 December 1999 (22.12.99)	Priority date ( <i>day month year</i> ) 24 December 1998 (24.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 235 08, 405 10, 409 10, 409 12, A61K 31 4184, 31 5377, A61P 3 06, 3 10, 9 10, 15 10, 27 06, 9 00		
Applicant FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☐ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Name and mailing address of the IPI AIP	Authorized officer
---	--------------------



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT JP99 07222

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application \*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

\* In the event that elements have been furnished to the Authority in response to an invitation under Article 14, are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 (ii)).



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/JP99 07222

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability:  
citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	5	YES
	Claims	1-4,6	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-6	NO
Industrial applicability (IA)	Claims		YES
	Claims	1-6	NO

## 2. Citations and explanations

## Claims 1-6

The group of compounds described in document 1 [WO, 97/24334, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) 10 July 1997 (10.07.97)], i.e., Compound Nos. 163, 168-171, 173, 215, 216 and the like, are each included in Formula (I) of this application.

Document 1 also states that these compounds have the effect of inhibiting hypoglycemic activity and PDE5.





# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No

PCT/JP99/07222

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day month year)	Filing date (day month year)	Priority date (valid claim) (day month year)
WO/99/00373.A1	07 January 1999 (07.01.1999)	26 June 1998 (26.06.1998)	27 June 1997 (27.06.1997)
[EX]			

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day month year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day month year)



RECD 02 MAR 2001

P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 D1-006PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/07222	国際出願日 (日.月.年) 22.12.99	優先日 (日.月.年) 24.12.98
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D235/08, C07D405/10, C07D409/10, C07D409/12, A61K31.418 4, A61K31/5377, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P15/10, A61P27/06, A61P9/00		
出願人 (氏名又は名称) 藤沢薬品工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で                      ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - II ☐ 優先権
  - III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - IV ☐ 発明の単一性の欠如
  - V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - VI ☒ ある種の引用文献
  - VII ☐ 国際出願の不備
  - VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日

国際予備審査報告を作成した日

〒100-8585  
東京都千代田区霞が関 1-1-1 番 5 号

〒100-8585  
電話番号 03-3581-1101 内線 3490



## 1. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づき命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ、 図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ、 図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ、 図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	5	有
	請求の範囲	1-4, 6	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-6	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-6	無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

請求の範囲 1-6

文献1: WO, 97/24334, A1 (藤沢薬品工業株式会社)

10. 7月. 1997 (10. 07. 97)

の化合物群(化合物(163), (168)-(171), (173), (215), (216)等参照)は、いずれも本願一般式 (I) に含まれるものである。

また、これらの化合物が、血糖降下活性又はPDE 5阻害作用を有することも記載されている。





VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO, 99/00373, A1 「EX」	07. 01. 99	26. 06. 98	27. 06. 97

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--



E P



PCT 国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)  
〔PCT 18 条、PCT 規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 D1-006PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/07222	国際出願日 (日.月.年) 22. 12. 99	優先日 (日.月.年) 24. 12. 98
出願人(氏名又は名称) 藤沢薬品工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT 18 条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

#### 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT 規則38.2(b))の規定により  
国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内に

6. 要約書(第 I 欄に示されたものは、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。☐ 出願人が示したとおりである。

(X) なし

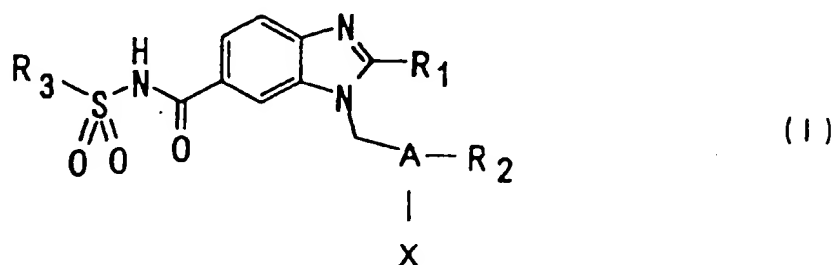
☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を十分に説明する。



## 第Ⅲ欄 要約 (第1ページの5の続き)

下式(I)で表される新規なベンズイミダゾール誘導体またはその塩を提供する。



(式中、 $R_1$ は低級アルキル基または低級アルキルオキシ低級アルキル基であり、 $R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1から8のアルキル基、アリール基等であり、 $R_3$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、低級アルキルアリール基、アリール低級アルケニル基、ハロチエニル基、低級アルキルアミノ基またはアリール低級アルキルアミノ基であり、Aはベンゼン環、ナフタレン環またはビリジン環を表し、Xはハロゲン原子を表す。) 該誘導体またはその塩は血糖降下活性またはPDE5阻害作用を有し、医薬として有用である。



PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

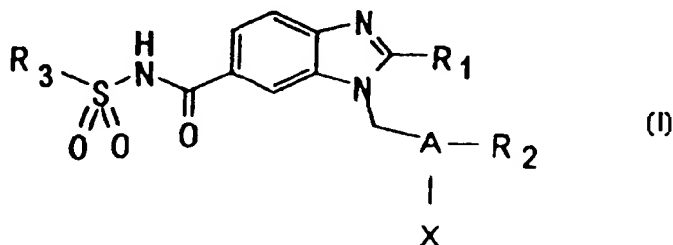
特許協定条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類7 C07D 235/08, 405/10, 409/10, 409/12, A61K 31/4184, 31/5377, A61P 3/06, 3/10, 9/10, 15/10, 27/06, 9/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/39099</p> <p>(43) 国際公開日 2000年7月6日(06.07.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/07222</p> <p>(22) 国際出願日 1999年12月22日(22.12.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/366870 1998年12月24日(24.12.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 山崎則次(YAMAZAKI, Noritsugu)[JP/JP] 〒672-8071 兵庫県姫路市飾磨区構1049-32 Hyogo, (JP) 井本隆文(IMOTO, Takafumi)[JP/JP] 〒944-0041 新潟県新井市新井30-20-5 Niigata, (JP) 平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)[JP/JP] 〒944-0013 新潟県新井市高柳687-1-207 Niigata, (JP) 河内美穂(KAWAUCHI, Miho)[JP/JP] 〒300-3261 茨城県つくば市花畑2-13-12-201 Ibaraki, (JP) 奥 照夫(OKU, Teruo)[JP/JP] 〒569-1117 大阪府高槻市天神町2-4-1-504 Osaka, (JP)</p> <p>茅切 浩(KAYAKIRI, Hiroshi)[JP/JP] 〒565-0802 大阪府吹田市青葉丘南7番11号 Osaka, (JP) 澤田 仁(SAWADA, Hitoshi)[JP/JP] 〒305-0035 茨城県つくば市松代2-25-10 Ibaraki, (JP) 阿部義人(ABE, Yoshito)[JP/JP] 〒305-0035 茨城県つくば市松代4-21-2-1-501 Ibaraki, (JP) 濱島 仁(HAMASHIMA, Hitoshi)[JP/JP] 〒615-8084 京都府京都市西京区桂坤町26-20 Kyoto, (JP) 石橋直樹(ISHIBASHI, Naoki)[JP/JP] 〒305-0035 茨城県つくば市松代2-25-10 Ibaraki, (JP) 瀬戸井公行(SETOI, Hiroyuki)[JP/JP] 〒305-0044 茨城県つくば市並木4-13-1 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 清水初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.) 〒300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)</p> <p>(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

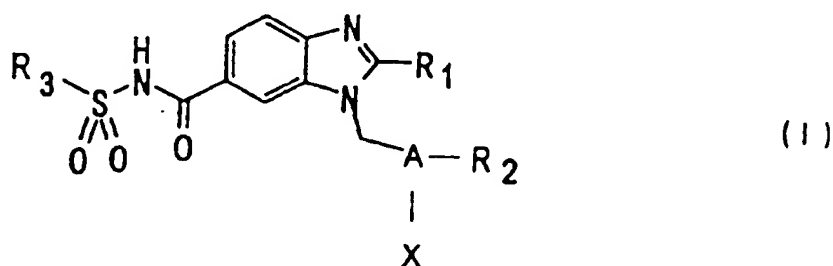
(54) 発明の名称 ベンズイミダゾール誘導体



(57) Abstract

Novel benzimidazole derivatives represented by general formula (I) or salts thereof which have benzodiazepine and PDYF5 inhibitory

下式(I)で表される新規なベンズイミダゾール誘導体またはその塩を提供する。



(式中、R<sub>1</sub>は低級アルキル基または低級アルキルオキシ低級アルキル基であり、R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1から8のアルキル基、アリール基等であり、R<sub>3</sub>は低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、低級アルキルアリール基、アリール低級アルケニル基、ハロチエニル基、低級アルキルアミノ基またはアリール低級アルキルアミノ基であり、Aはベンゼン環、ナフタレン環またはピリジン環を表し、Xはハロゲン原子を表す。) 該誘導体またはその塩は血糖降下活性またはPDE5阻害作用を有し、医薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロベニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガナ	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CJ	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ベトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタリカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		



## 明細書

## ベンズイミダゾール誘導体

技術分野

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下活性またはPDE 5阻害作用を有する新規なベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩に関する。また本発明は上記ベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する医薬製剤に関する。

発明の開示

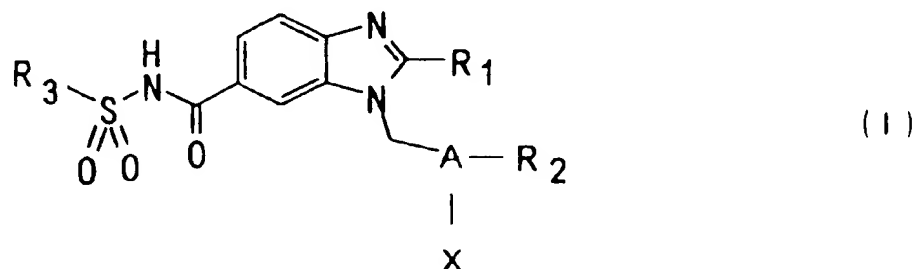
本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩、並びに上記ベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、膵炎、骨粗鬆症、高尿酸血症、高血圧症、炎症性腸疾患、表皮細胞の分化異常に伴う皮膚疾患、狭心症、肺高血圧、うっ-

こばFK506、  
（例えば、  
動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮性動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性閉塞性肺疾患、  
慢性腎臓病、  
慢性喘息、  
慢性肺病、

自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、膵炎、またはP T C A後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題とする。

本発明者らは、次式（I）で表される新規なベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩を提供し、さらに、該化合物または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、膵炎、骨粗鬆症、高尿酸血症、高血圧症、炎症性腸疾患、表皮細胞の分化異常に伴う皮膚疾患、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、膵炎、またはP T C A後の再狭窄等の予防・

治療剤として用いられる医薬製剤を提供した。



(式中、 $R_1$ は低級アルキル基または低級アルキルオキシ低級アルキル基であり、 $R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1から8のアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリールオキシ低級アルキル基、炭素数1から8のアルキルオキシ基、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキルオキシ基、炭素数3から8のアルキニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルアミノ基、N-置換低級アルキルアミノ基、チエニル基、フリル基、またはモルホリノ基であり、 $R_3$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、低級アルキル基アリール基、アリール低級アルケニル基、ハロチエニル基、低級アルキルアミノ基またはアリール低級アルキルアミノ基であり、

Aはベンゼン環、ナフタレン環またはピリジン環を表し、

Xはハロゲン原子を表す。)

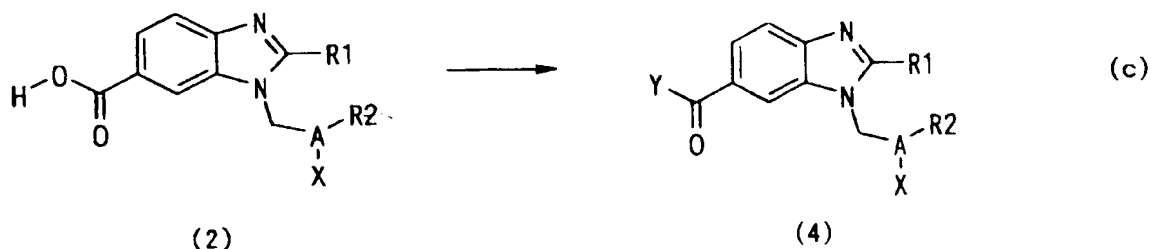
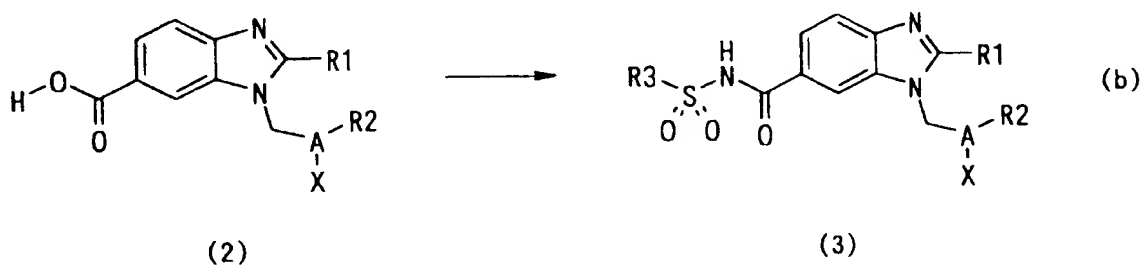
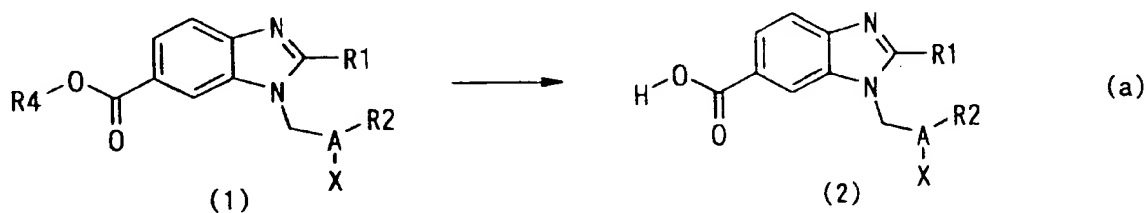
上記式(I)において、Aは好ましくはベンゼン環である。A上の置換位置は特に限定されない。また、上記の置換基における低級アルキルまたは低級アルケニル部分の炭素数が1から6、低級シクロアルキル部分の炭素数が3から7、およびア

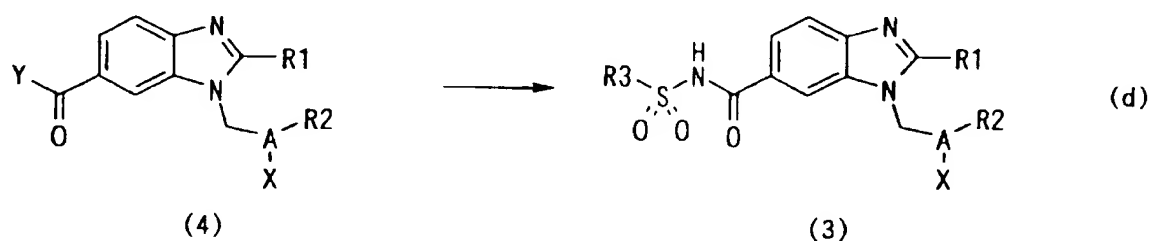
ル基または低級アルケニル基であり、 $R_2$ は水素原子、炭素数1から8のアルキル基、フェニル基、フェニルエチル基、フェニルオキシメチル基、炭素数1から8

のアルキル基、フェニル基、フェニルエチル基、フェニルオキシメチル基、炭素数1から8

ルオキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数5から7のアルキニル基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、ブチリルアミノ基、N-メチルベンチルアミノ基、チエニル基、フリル基、またはモルホリノ基であり、R<sub>3</sub>はブチル基、ベンチル基、ペンテニル基、フェニル基、メチルフェニル基、フェニルエテニル基、クロロチエニル基、炭素数2から6のアルキル基置換されているアミノ基、またはベンジルアミノ基である。

本発明によって提供されるベンズイミダゾール誘導体は、以下の反応式(a)～(m)に従って製造できる。





(反応式(a)～(d)において、R 1、R 2、R 3、A、Xはそれぞれ前記と同様の意味を表し、R 4はカルボキシ保護基であり、Yはハロゲン原子である。)

式(1)の化合物においてR 4は、アルキル基、アリール基、アリールメチル基、トリアルキルシリル基に代表されるTheodora W. Greene著、「Protective Groups In Organic Synthesis」、p187～192、John Wiley & Sons, Inc.に記載のカルボキシ保護基であり、そこに記載されている脱保護条件により、式(1)の化合物は式(2)の化合物に変換できる。最も代表的なカルボキシ保護基はアルキル基であり、水素化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基によって加水分解することにより式(2)の化合物に変換できる(反応式(a))。式(2)の化合物に、N，N'－カルボニルジイミダゾール、1－(3－ジメチルアミノプロピル)－3－エチルカルボジイミドまたはその塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、塩化イソブチルオキシカルボニル、塩化イソブチロイル、塩化ピバロイル、イソブチルクロロホルメート、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル等に代表されるカルボン酸活性化剤を作用させた後、ジアザビスシクロウンデセン、トリエチルアミン、4－ジメチルアミノピリジン、N，N－ジメチルアニリン、ピリジン、N－メチルモルホリン、N－エチルピペリジン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウ

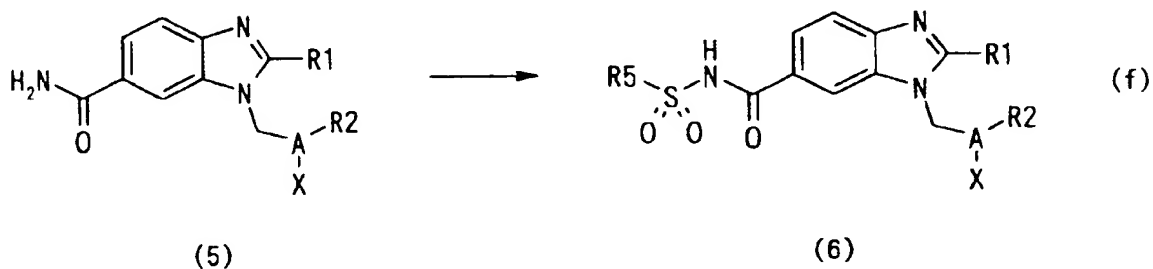
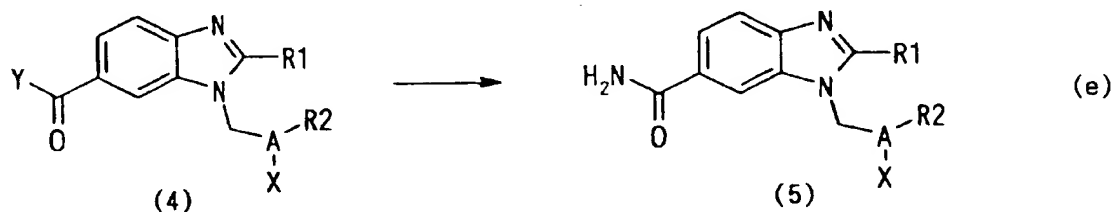
ム等々に代表される塩基の存在下で反応させることにより、式(3)の化合物を得られる(反応式(b))。式

(3)の化合物は、R 1、R 2、R 3、A、Xはそれぞれ前記と同様の意味を表し、R 4はカルボキシ保護基であり、Yはハロゲン原子である。

式(3)の化合物は、R 1、R 2、R 3、A、Xはそれぞれ前記と同様の意味を表し、R 4はカルボキシ保護基であり、Yはハロゲン原子である。

くてもよい。さらに、式(2)とカルボン酸活性化剤との反応により得られる化合物に対し、スルホンアミド類の塩またはスルファミド類の塩を作用させても式(3)の化合物が合成できる。ここでいう塩とは、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などの無機塩あるいはジアザビシクロウンデセン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジンなどの有機塩基との塩である。

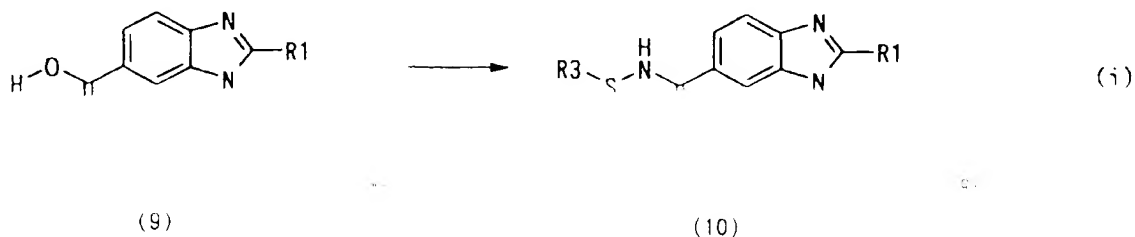
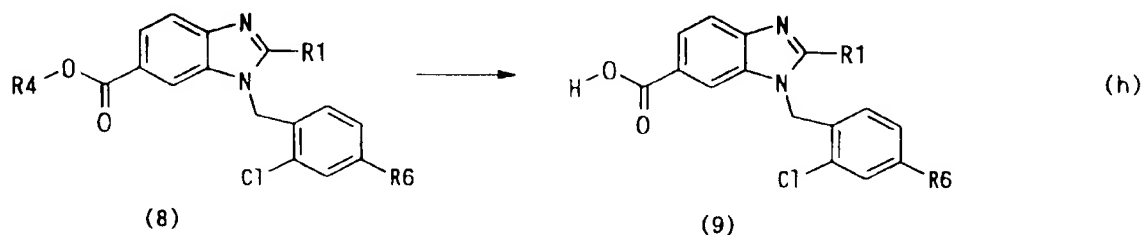
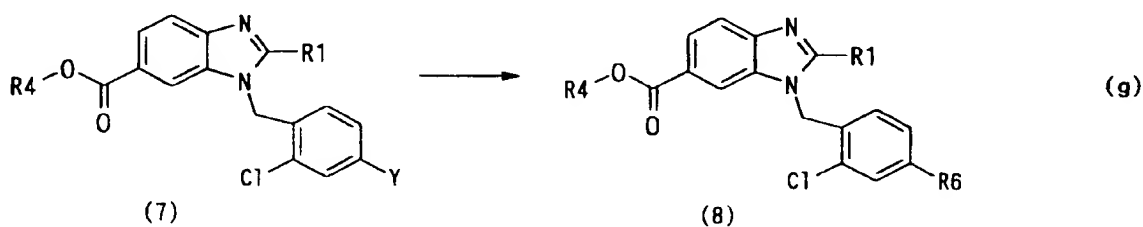
式(2)の化合物は、塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化オキサリル、三臭化リン等により式(4)で表される酸ハライドまたはその塩に変換できる(反応式(c))。塩基の存在下または非存在下で、式(4)の化合物とスルホンアミド類もしくはその塩またはスルファミド類もしくはその塩から式(3)の化合物が合成できる。



(反応式(e)及び(f)において、R1、R2、A、Y、Xはそれぞれ前記と同様の意味を表し、R5は低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、低級アルキルアリール基、アリール低級アルケニル基またはハロチエニル基である。)

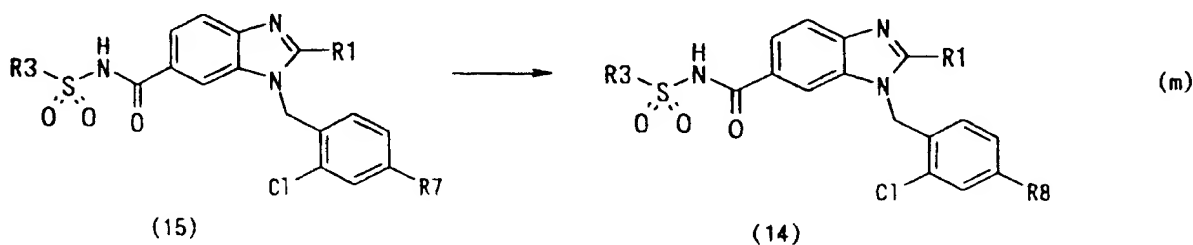
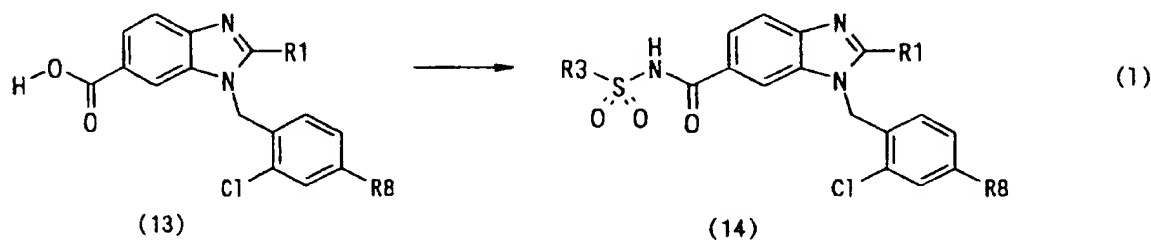
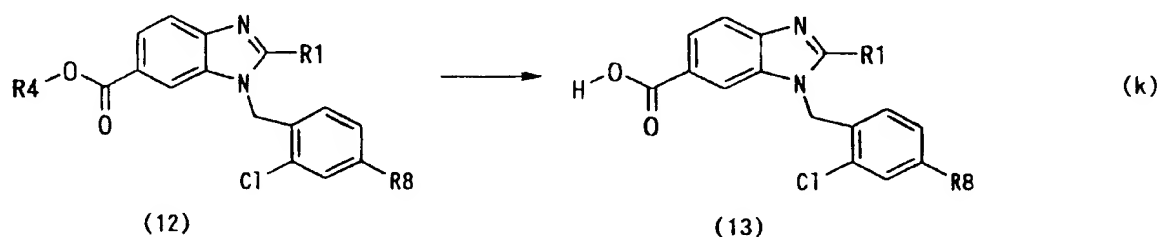
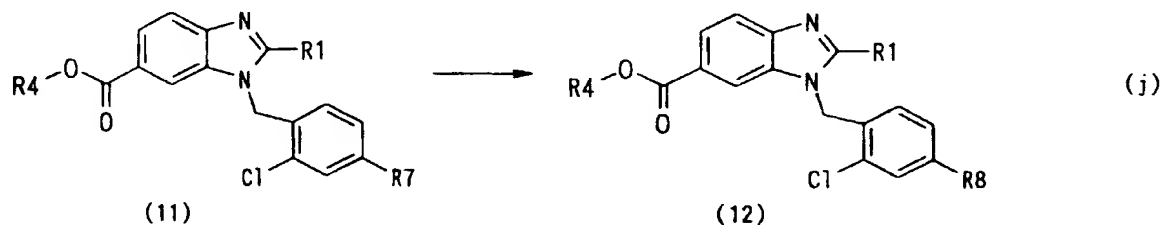
式(4)の化合物とアンモニアもしくはその塩またはアンモニア水から式(5)の化合物が合成できる(反応式(e))。また、式(1)の化合物とアンモニアもしくはその塩またはアンモニア水からも式(5)の化合物は合成できる。また、反応式(b)において式(2)とカルボン酸活性化剤とで生成した中間体にアンモニアもしくはその塩またはアンモニア水を作用させても式(5)の化合物が得られる。塩基の存在下または非存在下、式(5)の化合物とスルホニルクロリド類から式(6)の化合物を合成できる。

式(1)から(6)の化合物において、R1、R2、R3、R5に反応性の置換基が結合している場合、反応式(a)から(f)の工程の間または最終工程で置換基の入れ替えを行うことができる。たとえば、反応式(g)から(m)の方法が挙げられる。



(反応式 (g) ~ (i) において、R 1, R 3, R 4 および Y はそれぞれ前記と同様の意味を表す。R 6 はアルケニル基、アリール低級アルケニル基、アルキニル基、アリール基、チエニル基、またはフリル基である。)

反応式 (g) から (i) に示すように、式 (7) の化合物に対してパラジウム触媒の存在下でアリール硼酸、チエニル硼酸、フリル硼酸、アルケン、アリールアルケン、またはアルキンを作用させることにより式 (8) の化合物が合成できる。式 (8) の化合物は反応式 (a) (b) と同様の反応式 (h) (i) の方法により式 (10) の化合物に導くことができる。





(反応式(j)～(m)において、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、はそれぞれ前記と同様の意味を表す。R<sub>7</sub>はアルケニル基、アリール低級アルケニル基、またはアルキニル基であり、R<sub>8</sub>はアルキル基またはアリールアルキル基である。)

また、反応式 (j) に示すように、式 (11) の化合物を酸化白金に代表される水素化触媒により還元して、式 (12) の化合物を合成することができる。式 (12) の化合物は反応式 (a) (b) と同様の反応式 (k) (l) の方法により式 (14) の化合物に導くことができる。酸化白金に代表される水素化触媒による還元により、式 (15) の化合物からも式 (14) の化合物が合成できる (反応式 (m))。

上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じ通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じ通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製できる。また、化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行われる。

本明細書の上記および以下の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好ましい例および詳細を以下に説明する。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子が挙げられる。好適には、塩素原子および臭素原子である。

低級なる語は特に断りのない限り、炭素原子数 1～6 を意味し、低級アルキル基の好適なものとしてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-

1-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1-ヒドロキシオクチル基、1-ヒドロキシデシル基、1-ヒドロキシドデシル基、1-ヒドロキシテトラデシル基、1-ヒドロキシヘキサデシル基、1-ヒドロキシオクタデシル基、1-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1-ヒドロキシオクチル基、1-ヒドロキシデシル基、1-ヒドロキシドデシル基、1-ヒドロキシテトラデシル基、1-ヒドロキシヘキサデシル基、1-ヒドロキシオクタデシル基、

ージメチルブチル基、2, 2ージメチルブチル基、3, 3ージメチルブチル基、1ーエチルー1ーメチルプロピル基等の直鎖状または分岐状のアルキル基を挙げることができ、好適には炭素数1～3のものが挙げられる。

低級アルケニル基の好適な例としては、直鎖または分岐した低級アルケニル基、例えばエテニル基、1ープロペニル基、2ープロペニル基、1ーブテニル基、2ーブテニル基、3ーブテニル基、1, 3ーブタジエニル基、1ーペンテニル基、2ーペンテニル基、3ーペンテニル基、4ーペンテニル基、1ーヘキセニル基、2ーヘキセニル基、3ーヘキセニル基、4ーヘキセニル基、5ーヘキセニル基、および1, 4ーメチルペンテニル基等があげられる。

炭素数1から8のアルキル基とはメチル基、エチル基、nープロピル基、iープロピル基、nーブチル基、iーブチル基、secーブチル基、tーブチル基、nーペンチル基、iーペンチル基、secーペンチル基、tーペンチル基、2ーメチルブチル基、nーヘキシル基、1ーメチルペンチル基、2ーメチルペンチル基、3ーメチルペンチル基、4ーメチルペンチル基、1ーエチルブチル基、2ーエチルブチル基、3ーエチルブチル基、1, 1ージメチルブチル基、2, 2ージメチルブチル基、3, 3ージメチルブチル基、1ーエチルー1ーメチルプロピル基、nーヘブチル基、1ーメチルヘキシル基、2ーメチルヘキシル基、3ーメチルヘキシル基、4ーメチルヘキシル基、5ーメチルヘキシル基、1ーエチルペンチル基、2ーエチルペンチル基、3ーエチルペンチル基、4ーエチルペンチル基、1, 1ージメチルペンチル基、2, 2ージメチルペンチル基、3, 3ージメチルペンチル基、4, 4ージメチルペンチル基、1ープロピルブチル基、nーオクチル基、1ーメチルヘブチル基、6ーメチルヘブチル基、1, 1ージメチルヘキシル基、2, 2ージメチルヘキシル基、5, 5ージメチルヘキシル基、2, 3ージメチルヘキシル基、3, 5ージメチルヘキシル基等の直鎖状または分岐状のアルキル基である。

炭素数1から8のアルキルオキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、nープロピルオキシ基、iープロピルオキシ基、nーブチルオキシ基、iーブチル

オキシ基、sec-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、n-ペンチルオキシ基、i-ペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、2,2-ジメチルプロピルオキシ基、2-メチルブトキシ基、n-ヘキシルオキシ基、i-ヘキシルオキシ基、t-ヘキシルオキシ基、sec-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1,1-ジメチルブチルオキシ基、2,2-ジメチルブチルオキシ基、3,3-ジメチルブチルオキシ基、1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基、n-ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、1,1-ジメチルペンチルオキシ基、2,2-ジメチルペンチルオキシ基、1-プロピルブチルオキシ基、n-オクチルオキシ基、3-メチルヘプチルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、2,2-ジメチルヘキシルオキシ基、3,3-ジメチルヘキシルオキシ基、1-プロピルペンチルオキシ基等が挙げられる。

低級アルキルオキシ低級アルキル基とは、前記アルキルオキシ基の炭素数1から6のものに前記低級アルキル基が結合したものを意味し、例えば、メチルオキシメチル基、1-メチルオキシエチル基、2-メチルオキシエチル基、2-メチルオキシプロピル基、3-メチルオキシプロピル基、4-メチルオキシブチル基、5-メチルオキシペンチル基、1-メチルオキシヘキシル基、2-メチルオキシヘキシル基、3-メチルオキシヘキシル基、4-メチルオキシヘキシル基、5-メチルオキシヘキシル基、6-メチルオキシヘキシル基、エチルオキシメチル基、n-プロピルオキシメチル基、i-プロピルオキシメチル基、n-ブチルオキシメチル基、sec-ブチルオキシメチル基、t-ブチルオキシメチル基、2-ブチルオキシブチル基、4-i-ブチルオキシブチル基、6-n-ブチルオキシヘキシル基、3-メ

低級アルキルオキシ低級アルキル基とは、前記低級アルキルオキシ基に酸素原子が結合したものを意味し、例えば、(メチルオキシメチル)オキシ基、(1-メチルオキシエチル)オキシ基、(2-メチルオキシエチル)オキシ基、(2-メチルオキシプロピル)オキシ基、(3-メチルオキシプロピル)オキシ基、(4-メチルオキシブチル)オキシ基、(5-メチルオキシペンチル)オキシ基、(1-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(2-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(3-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(4-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(5-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(6-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(エチルオキシメチル)オキシ基、(n-プロピルオキシメチル)オキシ基、(i-プロピルオキシメチル)オキシ基、(n-ブチルオキシメチル)オキシ基、(sec-ブチルオキシメチル)オキシ基、(t-ブチルオキシメチル)オキシ基、(2-ブチルオキシブチル)オキシ基、(4-i-ブチルオキシブチル)オキシ基、(6-n-ブチルオキシヘキシル)オキシ基、(3-メ

シ基、(2-メチルオキシプロピル)オキシ基、(3-メチルオキシプロピル)オキシ基、(4-メチルオキシブチル)オキシ基、(5-メチルオキシペンチル)オキシ基、(1-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(2-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(3-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(4-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(5-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(6-メチルオキシヘキシル)オキシ基、(エチルオキシメチル)オキシ基、(n-プロピルオキシメチル)オキシ基、(i-プロピルオキシメチル)オキシ基、(n-ブチルオキシメチル)オキシ基、(sec-ブチルオキシメチル)オキシ基、(t-ブチルオキシメチル)オキシ基、(2-ブチルオキシブチル)オキシ基、(4-i-ブチルオキシブチル)オキシ基、(6-n-ブチルオキシヘキシル)オキシ基、(3-メチルオキシ-2,2-ジメチルプロピル)オキシ基等が挙げられる。

低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基とは、前記アルキルオキシ基の炭素数1から6のものに炭素数3~7のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基等が結合したものを意味し、例えば、(シクロプロピルメチル)オキシ基、(2-シクロプロピルエチル)オキシ基、(シクロブチルメチル)オキシ基、(3-シクロブチルプロピル)オキシ基、(シクロペンチルメチル)オキシ基、(2-シクロペンチルエチル)オキシ基、(4-シクロペンチルブチル)オキシ基、(シクロヘキシルメチル)オキシ基、(1-シクロヘキシルエチル)オキシ基、(2-シクロヘキシルエチル)オキシ基、(3-シクロヘキシルプロピル)オキシ基、(2-シクロヘキシルプロピル)オキシ基、(1-シクロヘキシルプロピル)オキシ基、(4-シクロヘキシルブチル)オキシ基、(3-シクロヘキシルブチル)オキシ基、(2-シクロヘキシルブチル)オキシ基、(6-シクロヘキシルヘキシル)オキシ基、(1-シクロヘキシルブチル)オキシ基、およびシクロヘプチルメチルオキシ基等が例示される。

アリール基は、炭素数6~10のもの、例えばフェニル基、ナフチル基等を含み、

単にナフチル基といった場合は、1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む。

アリール低級アルキル基は、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、ナフチルヘキシル基等、前記アリール基が結合した前記低級アルキル基を意味する。

アリールオキシ低級アルキル基とは、前記アリール基が酸素原子を介して前記低級アルキル基に結合したものを意味し、例えば、(フェニルオキシ)メチル基、(1-ナフチルオキシ)メチル基、(2-ナフチルオキシ)メチル基、1-(フェニルオキシ)エチル基、2-(フェニルオキシ)エチル基、1-(1-ナフチルオキシ)エチル基、1-(2-ナフチルオキシ)エチル基、2-(1-ナフチルオキシ)エチル基、2-(2-ナフチルオキシ)エチル基、1-(フェニルオキシ)プロピル基、2-(フェニルオキシ)プロピル基、3-(フェニルオキシ)プロピル基、1-(1-ナフチルオキシ)プロピル基、1-(2-ナフチルオキシ)プロピル基、2-(1-ナフチルオキシ)プロピル基、2-(2-ナフチルオキシ)プロピル基、3-(1-ナフチルオキシ)プロピル基、3-(2-ナフチルオキシ)プロピル基、4-(フェニルオキシ)ブチル基、5-(フェニルオキシ)ペンチル基、6-(フェニルオキシ)ヘキシル基等が例示される。

アリール低級アルキルオキシ基とは、前記アリール基が前記アルキルオキシ基の炭素数1から6のものに結合したものを意味し、例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、(1-フェニルエチル)オキシ基、(2-フェニルエチル)オキシ基、(1-ナフチルエタン-1-イル)-

ルプロピル)オキシ基、(2-フェニルプロピル)オキシ基、(3-フェニルプロ

プロパン-1-イル)オキシ基、(1-ナフチルプロパン-2-イル)オキシ基、(2-ナフチルプロパン-2-イル)オキシ基、(1-ナフチルプロパン-3-イル)オキシ基、(2-ナフチルプロパン-3-イル)オキシ基、(4-フェニルブチル)オキシ基、(2-ナフチルブタン-4-イル)オキシ基、(5-フェニルペンチル)オキシ基、(2-ナフチルペンタン-5-イル)オキシ基、(6-フェニルヘキシル)オキシ基、(1-ナフチルヘキサン-6-イル)オキシ基等が例示される。

低級アルキルアリール基とは、前記低級アルキル基が前記アリール基に結合したものを意味し、例えば、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2,5-ジメチルフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、2,3,5,6-テトラメチルフェニル基、ペンタメチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-n-プロピルフェニル基、2-i-プロピルフェニル基、3-n-プロピルフェニル基、3-i-プロピルフェニル基、4-n-プロピルフェニル基、4-i-プロピルフェニル基、2,4,6-トリ-i-プロピルフェニル基、2-n-ブチルフェニル基、2-i-ブチルフェニル基、2-t-ブチルフェニル基、3-n-ブチルフェニル基、3-i-ブチルフェニル基、3-t-ブチルフェニル基、4-n-ブチルフェニル基、4-i-ブチルフェニル基、4-t-ブチルフェニル基、4-n-ペンチルフェニル基、4-i-ペンチルフェニル基、4-t-ペンチルフェニル基、4-n-ヘキシルフェニル基、2-メチルナフタレン-1-イル基、3-メチルナフタレン-1-イル基、4-メチルナフタレン-1-イル基、5-メチルナフタレン-1-イル基、6-メチルナフタレン-1-イル基、7-メチルナフタレン-1-イル基、8-メチルナフタレン-1-イル基、1-メチルナフタレン-2-イル基、3-メチルナフタレン-2-イル基、4-メチルナフタレン-2-イル基、5-メチルナフタレン-2-イル基、6-メチルナフタレン-2



1-ジブロモエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、2, 2-ジブロモエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、1, 2-ジクロロエチル基、1, 2-ジブロモエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロピル基、1-ブロモプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2-ブロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、1, 1-ジフルオロプロピル基、1, 1-ジクロロプロピル基、1, 1-ジブロモプロピル基、1, 2-ジフルオロプロピル基、1, 2-ジクロロプロピル基、1, 2-ジブロモプロピル基、2, 3-ジフルオロプロピル基、2, 3-ジクロロプロピル基、2, 3-ジブロモプロピル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル基、2-フルオロブチル基、2-クロロブチル基、2-ブロモブチル基、4-フルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4-イオドブチル基、3, 4-ジクロロブチル基、2, 4-ジブロモベンチル基、4, 4, 4-ペンタフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、2-フルオロベンチル基、2-クロロベンチル基、2-ブロモベンチル基、5-フルオロベンチル基、5-クロロベンチル基、3-イオドベンチル基、5-ブロモベンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシル基、1, 3, 5-トリフルオロヘキシル基、パーフルオロヘキシル基等が例示される。

低級アルキルチオ基とは炭素数6までの直鎖状および分岐状アルキルチオ基である。例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*t*-ペンチルチオ基、2-メチルプロピルチオ基、2-メチルブチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、*t*-ヘキシルチオ基、*sec*-ヘキシルチオ基、2-メチルペン



チルチオ基、3-メチルベンチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1,1-ジメチルブチルチオ基、2,2-ジメチルブチルチオ基、3,3-ジメチルブチルチオ基、および1-エチル-1-メチルプロピルチオ基等が挙げられる。

低級アルキルアミノ基とは上記低級アルキル基にアミノ基が結合したものであり、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、i-プロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、i-ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、t-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、i-ペンチルアミノ基、sec-ペンチルアミノ基、t-ペンチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、1-メチルベンチルアミノ基、2-メチルベンチルアミノ基、3-メチルベンチルアミノ基、4-メチルベンチルアミノ基、1-エチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、3-エチルブチルアミノ基、1,1-ジメチルブチルアミノ基、2,2-ジメチルブチルアミノ基、3,3-ジメチルブチルアミノ基、および1-エチル-1-メチルプロピルアミノ基が挙げられる。

低級アルカノイルアミノ基とは低級アルカノイル基が結合したアミノ基であり、低級アルカノイル基としては、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、n-プロピルカルボニル基、i-プロピルカルボニル基、n-ブチルカルボニル基、i-ブチルカルボニル基、sec-ブチルカルボニル基、t-ブチルカルボニル基、n-ペンチルカルボニル基、i-ペンチルカルボニル基、sec-ペンチルカルボニル基、t-ペンチルカルボニル基、2-メチルブチルカルボニル基、n-ヘキシルカルボニル基、i-ヘキシルカルボニル基、t-ヘキシルカルボニル基、sec-ヘキシルカルボニル基、2-メチルベンチルカルボニル基、3-メチルベンチル

3-ジメチルブチルカルボニル基、1-エチル-1-メチルプロピルカルボニル基

N-置換低級アルキルアミノ基とは、上記低級アルキルアミノ基の窒素原子が、例えば、上記低級アルキル基または上記低級アルカノイル基等で置換されているものを意味する。

アリール低級アルキルアミノ基とは、例えば、ベンジルアミノ基、1-ナフチルメチルアミノ基、2-ナフチルメチルアミノ基、(1-フェニルエチル)アミノ基、(2-フェニルエチル)アミノ基、(1-ナフチルエタン-1-イル)アミノ基、(2-ナフチルエタン-1-イル)アミノ基、(1-ナフチルエタン-2-イル)アミノ基、(2-ナフチルエタン-2-イル)アミノ基、(1-フェニルプロピル)アミノ基、(2-フェニルプロピル)アミノ基、(3-フェニルプロピル)アミノ基、(1-ナフチルプロパン-1-イル)アミノ基、(2-ナフチルプロパン-1-イル)アミノ基、(1-ナフチルプロパン-2-イル)アミノ基、(2-ナフチルプロパン-2-イル)アミノ基、(1-ナフチルプロパン-3-イル)アミノ基、(2-ナフチルプロパン-3-イル)アミノ基、(4-フェニルブチル)アミノ基、(2-ナフチルブタン-4-イル)アミノ基、(5-フェニルペンチル)アミノ基、(2-ナフチルペンタン-5-イル)アミノ基、(6-フェニルヘキシル)アミノ基、(1-ナフチルヘキサ-6-イル)アミノ基等、前記アリール低級アルキル基が結合したアミノ基を意味する。

ハロチエニル基とは、ハロゲン原子で置換されているチエニル基であり、フルオロチエニル基、クロロチエニル基、プロモチエニル基等が例示される。好ましくは、クロロチエニル基である。

本発明のベンズイミダゾール誘導体の好適な塩は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウム等とのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等とのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等の無機塩基との塩、およびトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンアミン等との有機アミン塩、および塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等との無機酸塩、およびギ酸、



メチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (E) - (2 - フェニルエテン) スルホ  
ニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6 - (1 - ブタンスルホニルカルバモイ  
ル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェニルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチル  
ベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (フェニルオキシメチル) ベンジル)  
- 2 - メチル - 6 - ( (3 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイ  
ミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (n - オクチルオキシ) ベンジル) - 2 - メ  
チル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2  
- クロロ - 4 - (n - オクチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (4 - メ  
チルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ  
- 4 - (n - ヘキシルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスル  
ホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (n - ペンチ  
ルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル)  
ベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (n - ペンチルオキシ) ベンジル)  
- 2 - メチル - 6 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイ  
ミダゾール、1 - (4 - n - ブチルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル -  
6 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1  
- (2 - クロロ - 4 - (n - プロピルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1  
- ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4  
- (n - プロピルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (4 - メチルベンゼン)  
スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (メチル  
オキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル)  
ベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (メチルオキシ) ベンジル) - 2 -  
メチル - 6 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾ  
ール、1 - (2 - クロロ - 4 - ( (2 - メチルオキシエチル) オキシ) ベンジル)  
- 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、  
1 - (2 - クロロ - 4 - ( (2 - メチルオキシエチル) オキシ) ベンジル) - 2 -

メチル-6-( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロベンチルメチルオキシ) ベンジル)-2-メチル-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロベンチルメチルオキシ) ベンジル)-2-メチル-6-( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロベンチルメチルオキシ) ベンジル)-2-メチル-6-( (E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-( (3-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-( (E)-(2-フェニルエテン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-( (5-クロロ-2-チオフエン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-( (E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(2-チエニル) ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-チエニル) ベンジル)-2-メチル-6-( (E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-

ルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-フリ

カルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル)-6-( (5-クロロ-2-チオフエン) スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル)-2-メチル-6-( (E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-(メチルオキシメチル)-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル)-2-(メチルオキシメチル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル) ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル) ベンジル)-2-メチル-6-( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシン-1-イル) ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシン-1-イル) ベンジル)-2-メチル-6-( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘブチン-1-イル) ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘブチン-1-イル) ベンジル)-2-メチル-6-( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-6-( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-n-ブチル-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-n-ブチル-2-クロロベ

ンジル) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ベンチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ベンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ベンチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6 - ( 1 - ブタンスルホニルカルバモイル) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキシル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキシル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ベンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキシル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( ( E) - 1 - ベント - 1 - エンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキシル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( ( E) - ( 2 - フェニルエテン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキシル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( ( 5 - クロロ - 2 - チオフェン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘプチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ベンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘプチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6 - ( 1 - ブタンスルホニルカルバモイル) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、6 - ( ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( ( 3 - メチルベンゼン) スル-

ホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( トリフルオ

ホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(N-メチル-N-(1-ベンチル) アミノ) ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(N-メチル-N-(1-ベンチル) アミノ) ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-(N-1-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-(N-1-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-モルホリノベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-モルホリノベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(メチルチオ) ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(メチルチオ) ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル)-2-メチル-6-((N-1-プロピルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-6-((N-1-プロピルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール、6-((N-1-ブチルアミノスルホニル) カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-((N-1-ヘキシルアミノスルホニル) カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-((ベンジルアミノスルホニル) カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-((N-エチルアミノスルホニル) カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-クロロ



ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (N - 1 - プロピルアミノスルホニル) カルバモ  
 イル) ベンズイミダゾール、1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 6 - ( (N  
 - 1 - ブチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、  
 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (N - 1 - ベンチ  
 ルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール、6 - ( (ベンジルアミ  
 ノスルホニル) カルバモイル) - 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 -  
 メチルベンズイミダゾール、6 - ( (N - 1 - ブチルアミノスルホニル) カルバモ  
 イル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (メチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルベンズ  
 イミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (エチルオキシ) ベンジル) - 6 - ( (N  
 - エチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、1  
 - (2 - クロロ - 4 - (エチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (N - 1  
 - プロピルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール、6 - ( (N -  
 1 - ブチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (エチル  
 オキシ) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (ベ  
 ンチルオキシ) ベンジル) - 6 - ( (N - エチルアミノスルホニル) カルバモイル)  
 - 2 - メチルベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (ベンチルオキシ) ベ  
 ンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (N - 1 - プロピルアミノスルホニル) カルバモイ  
 ル) ベンズイミダゾール、6 - ( (N - 1 - ブチルアミノスルホニル) カルバモイ  
 ル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (ベンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルベンズ  
 イミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フリル) ベンジル) - 6 - ( (N -  
 エチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、1 -  
 (2 - クロロ - 4 - (2 - フリル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (N - 1 - プ  
 ロピルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール、6 - ( (N - 1 -  
 ブチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (ベンチルオキシ) ベ  
 ンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、6 - ( (ベンジルアミノスルホニル)

ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-6-( (N-1-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-( (N-1-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-( (N-1-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-n-ヘキシルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール等が挙げられる。

以上に述べた本発明のベンズイミダゾール誘導体およびその医薬として許容される塩は、血糖降下活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病性合併症（糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、膵炎、骨粗鬆症、高尿酸血症、高血圧症、炎症性腸疾患、表皮細胞の分化異常に伴う皮膚疾患、さらにはcGMP-PDE（特にPDE-V）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症等）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリン等により誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズ等

の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少)、膵炎、P T C A後の再狭窄等の種々の疾患の治療および予防にも有用である。さらに、レチノイドと組み合わせることにより、癌、再狭窄、アテローム性動脈硬化症を含む細胞増殖異常に伴う疾患の治療に有用である。

本発明のベンズイミダゾール誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口投与、非経口投与および外用投与に適した有機、無機固体状または液体賦形剤のような、医薬として許容される担体と混合し、前記誘導体を有効成分として含有する常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤およびその他、乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しょ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件および疾患の種類や状態、使用する前記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、1～100mg/kg、筋注や静注の場合0.1～10mg/kgを一日に1～4回投与する。

#### 図面の簡単な説明

図1は、化合物(1)～(5)の化学式を示す図である。

図2は、化合物(6)～(10)の化学式を示す図である。

図3は、化合物(11)～(15)の化学式を示す図である。

図4は、化合物(16)～(20)の化学式を示す図である。

図5は、化合物(21)～(25)の化学式を示す図である。

図6は、化合物(26)～(30)の化学式を示す図である。

図7は、化合物(31)～(35)の化学式を示す図である。

- 図8は、化合物(36)～(40)の化学式を示す図である。
- 図9は、化合物(41)～(45)の化学式を示す図である。
- 図10は、化合物(46)～(50)の化学式を示す図である。
- 図11は、化合物(51)～(55)の化学式を示す図である。
- 図12は、化合物(56)～(60)の化学式を示す図である。
- 図13は、化合物(61)～(65)の化学式を示す図である。
- 図14は、化合物(66)～(70)の化学式を示す図である。
- 図15は、化合物(71)～(75)の化学式を示す図である。
- 図16は、化合物(76)～(80)の化学式を示す図である。
- 図17は、化合物(81)～(85)の化学式を示す図である。
- 図18は、化合物(86)～(90)の化学式を示す図である。
- 図19は、化合物(91)～(94)の化学式を示す図である。
- 図20は、化合物(95)～(97)の化学式を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

##### 製造例1

###### (第一工程)

###### <4-(アセチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸エチルの製造>

4-アミノ-3-ニトロ安息香酸エチル(142g)およびジメチルアニリン(110ml)およびトルエン(940ml)の混合物に、氷浴下で塩化アセチル(62ml)を滴下した。50℃で3時間攪拌した後、冷却し、水(142ml)を加えて反応を停止した。トルエン層を分離し、有機層を希塩酸で洗浄、つづいて水洗した。有機層を約1/3容まで濃縮し、ヘキサンを(284ml)加えて結晶化させた。結晶を濾別、ヘキサン洗浄して標題の化合物(157.7g)を得た。

## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.42(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.33(3H, s), 4.42(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 8.28(1H, dd,  $J=2.1$  および  $8.9\text{Hz}$ ), 8.89(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.91(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 10.55(1H, bts)。

## (第二工程)

## &lt;4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチルの製造&gt;

4-(アセチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸エチルの水湿結晶(45.3g、純分66.2%)、エタノール(191.6g)、水(31.9g)およびパラジウム-炭素(担持率5%、含水率50%、3.0g)の混合物を水素雰囲気下、 $40^\circ\text{C}$ で19時間攪拌した。触媒を濾別し、触媒を水とエタノールの混合溶媒(1/9, 30.0g)で洗浄した。濾液を濃縮し、 $50^\circ\text{C}$ でトープチルメチルエーテル(33.0g)を滴下し、さらに $10^\circ\text{C}$ まで冷却して結晶を析出させた。結晶を集め、トープチルメチルエーテル(30.0g)で洗浄し、減圧下 $60^\circ\text{C}$ で乾燥することにより、標題の化合物(18.2g)を得た。

## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.27(3H, t), 2.05(3H, s), 4.23(2H, q), 5.19(2H, s), 7.13(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.35(1H, s), 7.47(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 9.19(1H, s)。

## (第三工程)

## &lt;4-(アセチルアミノ)-3-((2,4-ジクロロベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造&gt;

4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(250g)、塩化2,4-ジクロロベンジル(264g)、炭酸カリウム(187g)、ヨウ化ナトリウム(50.6g)、水(500g)および酢酸エチル(1100g)の混合物を $70\sim 73^\circ\text{C}$ で16時間攪拌し、

1.5時間攪拌した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル(100g)を加えて結晶を濾別した。結晶を乾燥することにより、標題の化合物(200.6g)を得た。

## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.37(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.23(3H, s), 4.30(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.38(1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.41(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.18(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.46(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

## (第四、第五工程)

< 6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

4-(アセチルアミノ)-3-((2,4-ジクロロベンジル)アミノ)安息香酸エチル (250g)、濃塩酸 (68.4g) およびエタノール (1197g) の混合物を2時間還流することにより、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールを合成した。この反応液に水酸化ナトリウム (105g) と水 (1000g) からなる溶液を加え、2時間還流した。反応液を冷却し、濃塩酸 (193.3g) をゆっくり加えて中和した。析出した結晶を濾別し、エタノールと水の混合液 (2/1, 900ml) で洗浄し、乾燥することにより、標題の化合物 (214g) を得た。

## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.52(3H, s), 5.62(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.33(1H, dd,  $J=8.5$  および  $2.1\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.74(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=8.4$  および  $1.4\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s), 12.74(1H, brs)。

## 製造例 2

## (第一工程)

< 4-(アセチルアミノ)-3-(((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)安息香酸エチル >

製造例 1 の第三工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (0.50g)、1-ブロモ-2-(ブロモメチル)ナフタレン (0.81g)、炭

酸ナトリウム (0.38g) およびヨウ化ナトリウム (0.10g) から標題の化合物を得た。  
このものは直ちに次の反応に用いた。

(第二、第三工程)

<1-((1-プロモナフタレン-2-イル)メチル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール>

製造例 1 の第四、第五工程の方法に従い、上記の工程で得られた 4-(アセチルアミノ)-3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)アミノ)安息香酸エチルから標題の化合物 (0.514g) を得た。

〔化合物の物性〕

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.56(3H, s), 5.84(2H, s), 6.61(1H, d, J=8.6Hz), 7.63(1H, t, J=7.8Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, t, J=7.8Hz), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 7.86(1H, d, J=8.6Hz), 7.95(1H, d, J=8.2Hz), 7.99(1H, s), 8.30(1H, d, J=8.6Hz), 12.69(1H, s)。

### 製造例 3

(第一工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((4-ブロモ-2-クロロベンジル)アミノ)  
安息香酸エチルの製造>

製造例 1 の第三工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (2.22g)、臭化 4-ブromo-2-クロロベンジル (2.60g) および炭酸カリウム (1.66g) から標題の化合物 (3.00g) を得た。

〔化合物の物性〕

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.23(3H, d, J=7.1Hz), 2.10(3H, s), 4.18(2H, q,

7.50(1H, dd, J=1.8 および 8.3Hz), 7.75(1H, d, J=1.7Hz), 9.38(1H, s)。

1. 2. 3.

<1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例1の第四、第五工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)アミノ)安息香酸エチル(3.00g)から1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールを経由して標題の化合物(2.03g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.50(3H, s), 5.58(2H, s), 6.45(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.45(1H, dd,  $J=2.0$  および  $8.4\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.80(1H, dd,  $J=1.4$  および  $8.4\text{Hz}$ ), 7.84(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.97(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 12.7(1H, brs)。

製造例4

(第一工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例1の第三工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(2.22g)、臭化2-クロロ-4-フェニルベンジル(3.37g)および炭酸カリウム(1.66g)から標題の化合物(3.10g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.36(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.92(1H, brs), 2.23(3H, s), 4.2-4.6(5H, m), 7.37(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.41-7.58(9H, m), 7.64(1H, s)。

(第二、第三工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例1の第三、第四工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)アミノ)安息香酸エチル(3.00g)から1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベ



ンズイミダゾールを経由して標題の化合物 (2.50g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.68(3H, s), 7.76(2H, s), 6.79(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.38(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.45(2H, t), 7.56(1H, dd,  $J=1.7$  および  $8.1\text{Hz}$ ), 7.67(2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.93(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 13.0(1H, brs)。

製造例 5

(第一工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-( (2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル) アミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例 1 の第三工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(0.80g)、塩化 2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル(0.96g)、炭酸ナトリウム(0.47g)およびヨウ化ナトリウム(0.30g)から標題の化合物(1.63g)を得た。このものは直ちに次の工程に用いた。

(第二、第三工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 1 の第四、第五工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-( (2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル)アミノ)安息香酸エチル(1.63g)からを 1-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールを経由して、標題の化合物 (0.78g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.52(3H, s), 2.67(2H, s), 3.64(2H, s), 3.82(1H, s,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.92(1H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.97(2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.27(3H, m), 7.62(2H, s), 7.76(1H, s), 7.86(1H, s), 7.93(1H, s), 13.0(1H, brs)。

## 製造例 6

(第一、第二工程)

< 1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造 >

4 - (アセチルアミノ) - 3 - アミノ安息香酸エチル (6.34g)、臭化 4 - アセトキシ - 2 - クロロベンジル (14.0g)、炭酸カリウム (5.12g)、ヨウ化ナトリウム (1.28g)、酢酸エチル (35ml) および水 (13ml) の混合物を、70℃で15時間攪拌した。反応終了後分液し、有機層を水で洗浄した後、減圧濃縮した。油状の残渣にエタノール (30ml) と35%塩酸 (3.2g) を加え、70℃で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣にエタノールを加え結晶化させた。濾過して得られた結晶を乾燥して 1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (1.53g) を得た。濾液を濃縮し、得られた残渣にエタノールを加え結晶化させた。濾過して得られた結晶を乾燥して 1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (4.72g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.50(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 6.14(1H, d, J=8.4Hz), 6.47(1H, dd, J=8.5 および 2.2Hz), 7.01(1H, d, J=2.2Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=8.8Hz), 7.99(1H, s)。

(第三工程)

< 1 - (4 - n - ブチルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造 >

60%水素化ナトリウム (0.20g, 油状) に N, N - ジメチルホルムアミド (5ml) を加え、室温にて 1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.80g) の結晶を徐々に加えた。

室温で1時間攪拌した後、臭化n-ブチル(0.28g, 4.14mmol)を加え、さらに室温で15時間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、抽出した。有機層を水で2回洗浄した後、濃縮して標題の化合物(0.62g)をオイルとして得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 0.95(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.39(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.42-1.50(2H, m), 1.70-1.78(2H, m), 2.57(3H, s), 3.90(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.37(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.38(2H, s), 6.37(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.62(1H, dd,  $J=8.6$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.96(1H, s), 7.98(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )。

(第四工程)

<1-(4-n-ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(4-n-ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.62g)に水酸化ナトリウム(0.17g)、エタノール(8ml)および水(4ml)を加え、80℃で4時間攪拌した。35%塩酸を加えて、反応液のpHを約5に調整した。析出した結晶を濾過、乾燥することにより、標題の化合物(0.42g)を結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$  : 0.89(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.35-1.42(2H, m), 1.60-1.68(2H, m), 2.52(3H, s), 3.94(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 6.56(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.7$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.88(1H, dd,  $J=8.4$  および  $1.3\text{Hz}$ ), 7.94(1H, s), 12.68(1H, brs)。

<1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカ

製造例6の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム(0.124g, 油状)、N, N-ジメチルホルムアミド(4ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.80g)およびヨウ化n-オクチル(0.994g)から標題の化合物(1.03g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.85-0.95(3H, m), 1.25-1.46(10, m), 1.42(3H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.73-1.81(2H, m), 2.56(3H, s), 3.89(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.37(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.38(2H, s), 6.37(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.62(1H, dd,  $J=8.7$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.95-8.04(2H, m)。

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(1.03g)から標題の化合物(0.607g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.83(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.19-1.39(10H, m), 1.65(2H, m), 3.93(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 6.55(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.7$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J=8.4$  および  $1.5\text{Hz}$ ), 7.94(1H, d,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 12.68(1H, brs)。

製造例8

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(n-ヘキシルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム(0.093g, 油状)、N, N-ジメチルホルムアミド(5ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベン

ジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.600g) およびヨウ化 *n*-ヘキシル (0.657g) から標題の化合物 (0.94g) を得た。得られた化合物は、そのまま次工程に用いた。

(第二工程)

< 6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - (*n*-ヘキシルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 6 の第四工程の方法に従い、1 - (2 - クロロ - 4 - (*n*-ヘキシルオキシ) ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.94g) から標題の化合物 (0.35g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.84(3H, t, J=7.0Hz), 1.23-1.30(4H, m), 1.32-1.38(2H, m), 1.62-1.68(2H, m), 2.52(3H, s), 3.92(2H, t, J=6.5Hz), 5.51(2H, s), 6.55(1H, d, J=8.2Hz), 6.81(1H, dd, J=8.6 および 2.6Hz), 7.10(1H, d, J=2.6Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=8.4 および 1.5Hz), 7.93(1H, d, J=1.3Hz)。

製造例 9

(第一工程)

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (*n*-ペンチルオキシ) ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 6 の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム (0.174g, 油状)、N, N-ジメチルホルムアミド (5ml)、1 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (1.00g) およびヨウ化 *n*-ペンチル (1.149g) から標題の化合物を得た。このものは直ちに-

< 6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - (*n*-ペンチルオキシ) ベンジル) -

製造例 6 の第四工程の方法に従い、上記の方法により得られた 1-(2-クロロ-4-(n-ベンチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールから標題の化合物 (0.915g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.85(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.26-1.37(4H, m), 1.62-1.69(2H, m), 2.49(3H, s), 3.93(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 6.55(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.6$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.93(1H, s)。

製造例 10

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 6 の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム (0.174g, 油状)、N, N-ジメチルホルムアミド (5ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.00g) およびヨウ化 n-プロピル (0.986g) から標題の化合物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 6 の第四工程の方法に従い、上記の方法により得られた 1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールから標題の化合物 (0.835g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.92(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.64-1.71(2H, m), 2.49(3H, s), 3.90(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 6.55(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.5$

および 2.5Hz), 7.10(1H, d, J=2.4Hz), 7.60(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s)。

#### 製造例 1 1

##### (第一工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例 1 の第一工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (1.12g)、塩化 2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル (0.96g)、炭酸ナトリウム (0.80g) および ヨウ化ナトリウム (0.38g) から標題の化合物 (1.34g) を得た。このものは直ちに次の工程に用いた。

##### (第二、第三工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 1 の第二、第三工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)アミノ)安息香酸エチル (1.34g) から 1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールを経由して標題の化合物 (0.91g) を得た。

##### [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.27(3H, t, J=6.9Hz), 2.49(3H, s), 3.99(2H, q, J=6.9Hz), 5.52(2H, s), 6.56(1H, d, J=6.4Hz), 6.81(1H, d, J=6.8Hz), 7.09(1H, d, J=2.0Hz), 7.66(1H, brs), 7.78(1H, brs), 7.99(1H, brs), 12.69(1H, brs)。

#### 製造例 1 2

ル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 1 の第一工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (1.12g)、塩化 2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル (0.96g)、炭酸ナトリウム (0.80g) および ヨウ化ナトリウム (0.38g) から標題の化合物 (1.34g) を得た。このものは直ちに次の工程に用いた。

1.34g (0.005 mol)

N, N-ジメチルホルムアミド (5ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (2.07g) およびヨウ化メチル (1.19g) から標題の化合物 (0.67g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.29(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.52(3H, s), 3.73(3H, s), 4.27(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.53(2H, s), 6.63(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.84(1H, dd,  $J=8.6$  および  $2.4\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.96(1H, s)。

(第二工程)

<6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.67g) から標題の化合物 (0.54g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.52(3H, s), 3.73(3H, s), 5.52(2H, s), 6.59(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.83(1H, dd,  $J=2.5$  および  $8.6\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.94(1H, s), 12.75(1H, brs)。

製造例 13

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム (0.093g, 油状)、N, N-ジメチルホルムアミド (5ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.600g) および臭化2-メチルオキシエチル (0.431g) から標題の化合物を得た。



## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.39(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.56(3H, s), 3.43(3H, s), 3.72(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.07(2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.38(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.39(2H, s), 6.37(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.67(1H, dd,  $J=8.7$  および,  $2.2\text{Hz}$ ), 7.04(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.93-8.02(2H, m)。

## (第二工程)

< 6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例6の第四工程の方法に従い、上記の方法により得られた1-(2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールから標題の化合物(0.332g)を得た。

## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.49(3H, s), 3.26(3H, s), 3.60(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 4.07(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 5.52(2H, s), 6.56(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.44(1H, dd,  $J=8.6$  および,  $2.6\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J=8.4$  および  $1.5\text{Hz}$ ), 7.96(1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 12.67(1H, brs)。

## 製造例14

## (第一工程)

< 1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例6の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム(0.155g, 油状)、N, N-ジメチルホルムアミド(5ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベン

ジールの化合物(0.640g)を得た。

## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.29-1.37(2H, m), 1.39(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.52-1.67(2H, m), 1.78-1.84(2H, m), 2.27-2.37(2H, m), 2.57(3H, s), 3.77(2H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.37(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.38(2H, s), 6.36(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.62(1H, dd,  $J=8.5$  および  $2.4\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.96(1H, d,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.98(1H, d,  $J=8.4$  および  $1.4\text{Hz}$ )。

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.640g) から標題の化合物 (0.538g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$  : 1.24-1.32(2H, m), 1.47-1.61(4H, m), 1.69-1.77(2H, m), 2.21-2.28(1H, m), 2.52(3H, s), 3.81(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 6.56(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.82(1H, dd,  $J=8.6$  および  $2.4\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.94(1H, s), 12.70(1H, brs)。

製造例 15

(第一工程)

<1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第三工程の方法に従い、60%水素化ナトリウム (0.384g, 油状)、N,N-ジメチルホルムアミド (20ml)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (2.76g) および臭化ベンジル (1.78g) から標題の化合物 (1.28g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta \text{ ppm})$  : 1.29(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.52(3H, s), 4.27(2H, q,

J=7.1Hz), 5.08(2H, s), 5.52(2H, s), 6.61(1H, d, J=8.7Hz), 6.91(1H, d, J=8.7Hz), 7.21(1H, d, J=2.2Hz), 7.31(1H, m), 7.37(2H, m), 7.40(2H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, dd, J=1.3 および 8.4Hz), 7.97(1H, s)。

(第二工程)

<1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(1.28g)から標題の化合物(1.12g)を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.52(3H, s), 5.08(2H, s), 5.52(2H, s), 6.58(1H, d, J=8.7Hz), 6.91(1H, dd, J=2.5 および 8.7Hz), 7.22(1H, d, J=2.5Hz), 7.31(1H, m), 7.34-7.42(4H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=1.4 および 8.4Hz), 7.95(1H, s), 12.69(1H, brs)。

製造例16

(第一、第二工程)

<1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例1の第一、第二の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(2.44g)、臭化2-クロロ-4-ヨードベンジル(4.53g)、および炭酸カリウム(3.73g)から4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-ヨードベンジル)アミノ)安息香酸エチルを経由して標題の化合物(2.75g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.59(3H, s), 2.12(3H, s), 2.36(3H, s), 4.38(2H, s), 4.72(2H, s), 5.38(2H, s), 6.11(1H, d, J=8.2Hz), 7.42(1H, dd, J=8.2 および 1.5Hz), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, dd, J=8.4Hz), 7.82(1H, s), 7.86(1H, s), 7.96(1H, s), 12.71(1H, brs)。

および 1.4Hz)。

(第三工程)

<1-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.00g)、チオフェン-2-ほう酸 (0.34g)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (IV) (0.06g)、2 M炭酸ナトリウム水溶液 (2.2ml)、トルエン (3ml) およびエタノール (1ml) を混合し 2.5 時間加熱還流した。室温まで放冷し、トルエン (50ml)、水 (50ml) で希釈した。反応液をセライト濾過して得られた濾液を分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下濃縮して得られたオイルをエタノール/水 (15ml/15ml) から再結晶して、標題の化合物 (0.60g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.28(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.54(3H, s), 4.26(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.63(2H, s), 6.61(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.49(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.57(1H, d,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.81(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.84(1H, s), 8.01(1H, s)。

(第四工程)

<6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.60g)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (2ml)、エタノール (5ml) を混合して 15 分間加熱還流した。室温まで放冷後、セライト濾過により不溶物を除き、1規定塩酸 (約4ml) を加えて反応液の pH を 6 に調整した。析出した結晶を濾取し、50%含水エタノールで洗浄した後、減圧下で乾燥して、標題の化合物 (0.208g) を得た。

## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 6.56(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.13(1H, m), 7.50(1H, dd,  $J=1.8$  および  $8.1\text{Hz}$ ), 7.58(2H, m), 7.61(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.80(1H, dd,  $J=1.4$  および  $8.4\text{Hz}$ ), 7.84(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.97(1H, s)。

## 製造例 17

## (第一工程)

< 1 - (2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル) 6 (エトキシカルボニル) - 2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

1 - (2-クロロ-4-ヨードベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2-メチルベンズイミダゾール (1.00g)、フラン-2-ほう酸 (0.30g)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (IV) (0.06g)、2 M炭酸ナトリウム水溶液 (2.2ml)、トルエン (3ml)、およびエタノール (1ml) を混合し、2.5時間加熱還流した。室温まで放冷し、トルエン (50ml)、水 (50ml) で希釈して、抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られたオイルをエタノール/水 (20ml/20ml) から再結晶精製して、標題の化合物 (0.73g) を得た。

## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.27(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.53(3H, s), 4.26(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.63(2H, s), 6.59(1H, dd,  $J=3.3$  および  $1.8\text{Hz}$ ), 6.65(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.50(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 7.80(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 8.00(1H, s)。

## (第二工程)

## 1 - (2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル) 6 - (エトキシカルボニル) - 2-メチルベンズイミダゾールの製造

1 - (2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2-メチルベンズイミダゾールの製造

ナトリウム水溶液 (2ml) およびエタノール (15ml) を混合して 1.5 時間加熱還流した。室温まで放冷後、1 規定塩酸 (約 6ml) を加えて反応液の pH を 6 に調整し、さらに水 (10ml) を加えた。析出した結晶を濾取し、50% 含水エタノールで洗浄した後に減圧下乾燥して、標題の化合物 (0.305g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.53(3H, s), 5.62(2H, s), 6.59(1H, m), 6.62(1H, d, 8.1Hz), 7.05(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 7.80(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 7.99(1H, s), 12.70(1H, brs)。

製造例 18

(第一工程)

< 1 - (2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

1 - (2-クロロ-4-ヨードベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2-メチルベンズイミダゾール (1.75g)、1-ペンチン (1.31g)、酢酸パラジウム (II) (173mg)、トリフェニルホスフィン (404mg)、ヨウ化銅 (220mg) およびトリブチルアミン (2.14g) の N,N-ジメチルホルムアミド (17.5ml) 溶液を窒素気流下 60°C に加熱した。2 時間後、反応液を氷冷し水を加えた。酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を水で 3 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濾過後、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) に付し、標題の化合物 (1.10g) を淡黄色固体として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.02(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.39(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.54-1.68(2H, m), 2.36(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.56(3H, s), 4.37(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.42(2H, s), 6.31(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.09(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.49(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.92(1H, brs), 7.99(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ )。

MASS(ESI) :  $m/z$  395 (M+1)。

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(510mg)から標題の化合物(448mg)を無色固体として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.97(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.46-1.61(2H, m), 2.39(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.51(3H, s), 5.62(2H, s), 6.47(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.57(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.97(1H, brs)。

MASS(ESI) :  $m/z$  367 (M+1)。

製造例19

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシン-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例19の第一工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(5.0g)と1-ヘキシン(3.75g)から標題の化合物(3.71g)を淡黄色固体として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.93(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.35-1.64(7H, m), 2.38(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.38(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.55(3H, s), 4.38(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.42(2H, s),

6.8Hz), 7.92(1H, brs), 7.99(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ )

MASS(ESI) :  $m/z$  409 (M+1)。

< 6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニ-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 6 の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシニ-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.75g) から標題の化合物 (1.53g) を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.89(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.32-1.57(4H, m), 2.41(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.50(3H, s), 5.62(2H, s), 6.47(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.24(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.56(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.97(1H, brs)。  
MASS(ESI) :  $m/z$  381 ( $M+1$ )。

製造例 20

(第一工程)

< 1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチニ-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 19 の第一工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.75g) と 1-ヘプチン (1.85g) から標題の化合物 (1.46g) を淡黄色固体として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.91(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.28-1.47(7H, m), 1.54-1.65(2H, m), 2.37(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.58(3H, s), 4.37(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.43(2H, s), 6.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10(1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.50(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.93(1H, brs), 8.00(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ )。

MASS(ESI) :  $m/z$  423 ( $M+1$ )。

(第二工程)

< 6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチニ-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造 >



製造例 6 の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチン-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (650mg) から標題の化合物 (545mg) を無色固体として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.87(3H, t, J=7Hz), 1.23-1.59(6H, m), 2.40(2H, t, J=7Hz), 2.50(3H, s), 5.63(2H, s), 6.47(1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, brd, J=8Hz), 7.56(1H, brs), 7.64(1H, d, J=8Hz), 7.81(1H, brd, J=8Hz), 7.98(1H, brs)。

MASS(ESI) : m/z 395 (M+1)。

製造例 21

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-ビニルベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

塩化リチウム (357mg) の無水1,4-ジオキサン (7.9ml) 懸濁液に窒素気流下、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.43g)、トリブチル(ビニル)スズ (1.11g) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (81.1mg) を加え加熱還流した。反応液を放冷後濾過し、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム/メタノール=20/1で溶出した。目的物を含む分画を濃縮して得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥することにより標題の化合物 (720mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.10(3H, t, J=7Hz), 1.23-1.59(6H, m), 2.40(2H, t, J=7Hz), 5.32(1H, d, J=10Hz), 5.44(2H, s), 5.75(1H, d, J=15Hz), 6.37(1H, d, J=8Hz), 6.47(1H, d, J=8Hz), 7.24(1H, brd, J=8Hz), 7.56(1H, brs), 7.64(1H, d, J=8Hz), 7.81(1H, brd, J=8Hz), 7.98(1H, brs)。

J=8Hz), 7.95 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

MASS(ESI) : m/z 355 (M+1)。

(第二工程)

< 1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 -  
メチルベンズイミダゾールの製造 >

水素雰囲気下、1 - (2 - クロロ - 4 - ビニルベンジル) - 6 - (エトキシカル  
ボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (710mg)、酸化白金 (I V) およびジ  
オキサン (24ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液をセライト濾過して固  
形物を除き、濾液を濃縮した。残渣にイソプロピルエーテルを加えて、不溶物をセ  
ライト濾過して除いた。濾液を濃縮することにより標題の化合物 (612mg) を薄黄  
色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.20 (3H, t, J=7Hz), 1.39 (3H, t, J=7Hz), 2.57 (3H,  
s), 2.60 (2H, q, J=7Hz), 4.37 (2H, q, J=7Hz), 5.42 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=8Hz),  
6.92 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.30 (1H, brs), 7.74 (1H, d, J=8Hz), 7.95 (1H, s),  
7.99 (1H, dd, J=1, 8Hz)。

MASS(ESI) : m/z 357 (M+1)。

(第三工程)

< 6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチルベンズ  
イミダゾールの製造 >

製造例6の第四工程の方法に従い、1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) -  
6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (612mg) から標題  
の化合物 (480mg) を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.20 (3H, t, J=7Hz), 2.58-2.65 (5H, m), 5.44 (2H, s),  
6.34 (1H, d, J=8Hz), 6.93 (1H, d, J=8Hz), 7.31 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8Hz),



(第三工程)

<4-n-ブチル-2-クロロ-1-(クロロメチル)ベンゼンの製造>

4-n-ブチル-2-クロロ-1-(ヒドロキシメチル)ベンゼン (3.6g) に塩化チオニル (3.2g) を加え、室温で1時間、50℃で20分間攪拌した。水とクロロホルムを加え分液した。有機層を水で洗浄し、濃縮して表題の化合物 (4.3g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.31-1.39(2H, m), 1.54-1.61(2H, m), 2.59(2H, t, J=7.7Hz), 4.68(2H, s), 7.08(1H, dd, J=7.8 および 1.6Hz), 7.22(1H, d, J=1.4Hz), 7.35(1H, d, J=7.8Hz)。

(第四工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((4-n-ブチル-2-クロロベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例1の第三工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (3.12g)、4-n-ブチル-2-クロロ-1-(クロロメチル)ベンゼン (4.25g)、炭酸カリウム (2.70g) およびヨウ化ナトリウム (0.63g) から標題の化合物を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

(第五工程)

<1-(4-n-ブチル-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例1の第四、第五工程の方法に従い、上記の工程で得られた4-(アセチルアミノ)-3-((4-n-ブチル-2-クロロベンジル)アミノ)安息香酸エチル (3.70g) から標題の化合物 (3.00g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.21-1.29(2H, m), 1.46-1.53(2H, m), 2.51(3H, s), 2.53(2H, t, J=7.7Hz), 5.56(2H, s), 6.46(1H, d, J=7.9Hz),

7.05(1H, d, J=7.9Hz), 7.37(1H, d, J=1.6Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=8.4 および 1.5Hz), 7.94(1H, d, J=1.2Hz)。

### 製造例 2 3

#### (第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 2 1 の第二工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (560mg) から標題の化合物 (527mg) を無色固体として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.22-1.44(7H, m), 1.50-1.67(2H, m), 2.50-2.59(5H, m), 4.37(2H, q, J=7Hz), 5.42(2H, s), 6.31(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.28(1H, d, J=1Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 7.96(1H, brs), 7.99(1H, dd, J=8, 1Hz)。

MASS(ESI) : m/z 399 (M+1)。

#### (第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 6 の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(n-ペンチル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (523mg) から標題の化合物 (448mg) を無色固体として得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.88(3H, t, J=7Hz), 1.22-1.44(7H, m), 1.50-1.67(2H, m), 2.50-2.59(5H, m), 4.37(2H, q, J=7Hz), 5.42(2H, s), 6.31(1H, d, J=8Hz), 6.89(1H, dd, J=8, 1Hz), 7.28(1H, d, J=1Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 7.96(1H, brs), 7.99(1H, dd, J=8, 1Hz)。

MASS(ESI) : m/z 375 (M+1)。

## 製造例 2 4

## (第一工程)

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (n - ヘキシル) ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 2 1 の第二工程の方法に従い、1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキシニール) ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (1.86g) から標題の化合物 (1.81g) を淡褐色固体として得た。

## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.87(3H, brt,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.21-1.35(6H, m), 1.39(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.50-1.63(2H, m), 2.50-2.60(5H, m), 4.37(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.42(2H, s), 6.31(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.88(1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, brs), 7.74(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.96(1H, brs), 7.99(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ )。

MASS(ESI) :  $m/z$  413 ( $M+1$ )。

## (第二工程)

< 6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - (n - ヘキシル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 6 の第四工程の方法に従い、1 - (2 - クロロ - 4 - (n - ヘキシル) ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (1.79g) から標題の化合物 (1.48g) を無色固体として得た。

## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.87(3H, brt,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.15-1.32(6H, m), 1.43-1.59(2H, m), 2.45-2.59(5H, m), 5.58(2H, s), 6.46(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.06(1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, brs), 7.63(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.80(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.96(1H, brs)。

MASS(ESI) :  $m/z$  385 ( $M+1$ )。

## 製造例 2 5

## (第一工程)

< 1 - (2-クロロ-4-(n-ヘプチル)ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 21 の第二工程の方法に従い、1 - (2-クロロ-4-(1-ヘプチン-1-イル)ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2-メチルベンズイミダゾール (744mg) から標題の化合物 (700mg) を淡黄色固体として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.85(3H, brt,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.17-1.35(8H, m), 1.39(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.49-1.63(2H, m), 2.50-2.61(5H, m), 4.37(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.42(2H, s), 6.31(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.88(1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28(1H, brs), 7.74(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.96(1H, brs), 7.99(1H, dd,  $J=8$ , 1Hz)。

MASS(ESI) :  $m/z$  427 ( $M+1$ )。

(第二工程)

< 6-カルボキシ-1 - (2-クロロ-4-(n-ヘプチル)ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 6 の第四工程の方法に従い、1 - (2-クロロ-4-(n-ヘプチル)ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2-メチルベンズイミダゾール (653mg) から標題の化合物 (573mg) を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.87 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.18-1.37 (8H, m), 1.48-1.63 (2H, m), 2.55 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.61 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.33 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.01-8.10 (2H, m)。

MASS(ESI) :  $m/z$  397 ( $M-1$ )。

< 2-クロロ-4-ヨードトルエン (22.0g) から 2-クロロ-4-ヨードトルエンの製造 >

2-クロロ-4-ヨードトルエン (22.0g) を N,N-ジメチルホルムアミド

110ml に溶解し、水相に 10g の  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  を加え、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  を 25g まで加えて、

およびフッ化カリウム (15.2g) を添加して、116℃で70時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過した後、濾液に氷冷下で水 (11ml)、ジエチルエーテル (110ml) を添加し、攪拌した。この溶液をセライトを用いて濾過した。生成物は濾液からジエチルエーテル (110ml) を用いて抽出した。有機層を飽和食塩水 (110ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、標題の化合物 (23.0g) を褐色油状物として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2.43(3H, s), 7.34(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.42(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.60(1H, s)。

(第二工程)

<1-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンの製造>

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)トルエン (10.0g) を四塩化炭素 (50ml) に溶解し、N-ブロモスクシンイミド (18.3g) と2,2'-アゾビス(4-メトキシ-2,4-ジメチルバレロニトリル) (2.38g) を添加した。75℃で5時間攪拌した後、ヘキサン (50ml) を添加し、氷冷下で1時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル (50ml) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml)、飽和食塩水 (50ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンで溶出した。目的物の画分を集めて減圧濃縮し、標題の化合物 (6.20g) を淡黄色油状物として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 4.59(2H, s), 7.52(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.57(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.67(1H, s)。

(第三工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベ



ンジル) アミノ) 安息香酸エチルの製造>

4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(500mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、炭酸カリウム(497mg)とヨウ化ナトリウム(101mg)を順次氷冷下で添加した後、1-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1.05g)を氷冷下で10分かけて滴下した。反応液を80℃で6時間攪拌した後、氷冷下で水(30ml)を添加して析出した結晶を濾取した。結晶をジイソプロピルエーテル(10ml)に懸濁して加熱した。放冷して析出した結晶を濾取し、加熱下で減圧乾燥することにより、標題の化合物(706mg)を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.34(3H, t, J=7Hz), 2.45(3H, s), 4.31(2H, q, J=7Hz), 4.52-4.60(3H, m), 7.33(1H, s), 7.37-7.40(2H, m), 7.45-7.55(3H, m), 7.67(1H, s)。

(第四、第五工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例29の第五工程につづいて製造例1の第五工程を行い、4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)安息香酸エチル(910mg)から標題の化合物(777mg)を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.51(3H, s), 5.71(2H, s), 6.63(1H, d, J=8Hz), 7.63(2H, t, J=8Hz), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.01(2H, s)。

(第六工程)

<1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-

製造例 1 の第三、第四工程の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (1.11g)、塩化 2-クロロ-4-ニトロベンジル (1.29g)、炭酸カリウム (1.38g) およびヨウ化ナトリウムから標題の化合物 (0.50g) を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

(第三工程)

<1-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.40g) をエタノール (14.0ml) に懸濁し、酢酸 (4.05g) および還元鉄 (1.26g) を添加して、3 時間加熱還流した。放冷後、反応液にクロロホルム (20ml) を添加し、セライトを用いて濾過した。濾液を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、水層がアルカリ性になるまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。セライト濾過により不溶物を除き、濾液を分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にメタノール (10ml) を添加して加熱、放冷して析出した結晶を濾取し、標題の化合物 (630mg) を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 1.40(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.57(3H, s), 3.56(2H, s), 4.38(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.34(2H, s), 6.27(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.38(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 6.76(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.95-7.98(2H, m)。

(第四工程)

<1-(2-クロロ-4-(N-1-ベンチルアミノ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (600mg) をメタノール (6ml) に懸濁し、バレルアルデヒド (180mg)、水素化シアノホウ素ナトリウム (132mg) および酢酸 (126mg) を

添加して、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムとメタノールの混合液（4/1）に溶解した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムと酢酸エチルの混合液（5/1）で溶出し、目的物の画分を減圧濃縮して、標題の化合物（692mg）を無色結晶として得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.91(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.25-1.44(7H, m), 1.55-1.65(2H, m), 2.58(3H, s), 3.04(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.73(1H, br), 4.37(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.35(2H, s), 6.30(2H, s), 6.64(1H, s), 7.72(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.96-7.99(2H, m)。

（第五工程）

< 1 - (2-クロロ-4-(N-メチル-N-(1-ベンチル)アミノ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

前工程と同様の方法により、1-(2-クロロ-4-(N-1-ベンチルアミノ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(674mg)と37%ホルムアルデヒド水溶液(661mg)から標題の化合物(420mg)を無色油状物として得た。

〔化合物の物性〕

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.89(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.23-1.35(4H, m), 1.40(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.45-1.58(2H, m), 2.58(3H, s), 2.89(3H, s), 3.24(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.38(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.36(2H, s), 6.36(2H, s), 6.69(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.96-8.01(2H, m)。

< 6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 1 第 5 工程 1-(2-クロロ-4-(N-1-ベンチルアミノ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造

(1-ベンチル)アミノ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(400mg)から標題の化合物(309mg)を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.19-1.38 (4H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.24 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.38 (2H, s), 6.37 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.00-8.10 (2H, m)。

MASS(ESI) :  $m/z$  398 ( $M-1$ )。

製造例 28

(第一工程)

<1-(4-(N-1-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(4-アミノ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(600mg)およびトリエチルアミン(265mg)をジクロロメタン(6ml)に溶解し、氷冷下でn-ブチリルクロリド(231mg)を添加して、室温で2時間攪拌した。反応液にヘキサン(30ml)を添加し、析出した結晶を濾取し、標題の化合物(594mg)を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.99(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.40(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.68-1.80(2H, m), 2.35(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.56(3H, s), 4.37(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.41(2H, s), 6.34(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.74(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.94(1H, s), 7.96-8.01(2H, m)。

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(4-(N-1-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(4-(N-1-ブチリルアミノ)-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾー

ル (730mg) から標題の化合物 (402mg) を無色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.89(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.52-1.65(2H, m), 2.27(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.55(3H, s), 5.57(2H, s), 6.63(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.82(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.98(2H, s), 10.11(1H, s)。

製造例 29

(第一工程)

<2-クロロ-4-(メチルチオ)安息香酸メチルの製造>

4-ブロモ-2-クロロ安息香酸メチル (1.25g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に氷冷下ナトリウムチオメトキシド (459mg) を加え、2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、生成物をエーテルで3回抽出した。有機層をまとめて水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=10/1) により標題の化合物 (835mg) を無色油状物として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2.49(3H, s), 3.90(3H, s), 7.11(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.23(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )。

(第二工程)

<2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジルアルコールの製造>

2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジルアルコール氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (139mg) のテトラヒドロフラン (8ml) 懸濁液に2-クロロ-4-(メチルチオ)安息香酸メチル (806mg) を滴下した後、1時間攪拌した。反応液をエー

有機層をまとめて水、飽和食塩水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し標題の化合物 (725mg) を無色油状物として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}) : 1.92(1\text{H}, \text{brt}, J=7\text{Hz}), 2.48(3\text{H}, \text{s}), 4.73(2\text{H}, \text{d}, J=7\text{Hz}), 7.15(1\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz}), 7.23(1\text{H}, \text{s}), 7.37(1\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz})$ 。

(第三工程)

<2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(メチルチオ)ベンゼンの製造>

2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジルアルコール (687mg) のジクロロメタン (7ml) 溶液にトリエチルアミン (0.66ml) を加え、氷冷下塩化メタンスルホニル (0.31ml) を滴下した後、1.5時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し標題の化合物 (1.02g) を無色油状物として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm}) : 2.48(3\text{H}, \text{s}), 3.00(3\text{H}, \text{s}), 5.30(2\text{H}, \text{s}), 7.15(1\text{H}, \text{dd}, J=8 \text{ および } 2\text{Hz}), 7.26(1\text{H}, \text{d}, J=2\text{Hz}), 7.38(1\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz})$ 。

(第四工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (776mg) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (6ml) 溶液に、氷冷下で炭酸カリウム (579mg)、2-クロロ-1-((メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(メチルチオ)ベンゼン (895mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液およびヨウ化ナトリウム (157mg) を加えた。室温で5分攪拌後、80℃に加熱して8時間攪拌した。反応液を氷冷水 (30 ml) を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶をヘキサンに懸濁させ加熱後、室温で1時間攪拌した。析出した結晶をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 30g) に付し、クロロホルムで溶出して、標題の化合物 (1.05g) を黄色アモルファスとして得た。



7.80 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.96 (1H, s)。

MASS(ESI) : m/z 345 (M-1)。

### 製造例 30

#### (第一工程)

< 3 - ( (メチルオキシアセチル) アミノ) - 4 - ニトロ安息香酸エチルの製造 >

3 - アミノ - 4 - ニトロ安息香酸エチル (15.0g) と塩化メチルオキシアセチル (15.0g) の N, N - ジメチルアニリン (150ml) 溶液を 50℃ で 3 時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え分液した後、有機層を水で洗浄した。濃縮した後ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、表題の化合物 (18.7g) を得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.42 (3H, t, J=7.3Hz), 3.58(3H, s), 4.43(2H, q, J=7.2Hz), 7.85(1H, dd, J=8.7 および 1.6Hz), 8.27(1H, d, 8.7Hz), 9.44(1H, d, J=1.7Hz), 11.15(1H, brs)。

#### (第二、第三工程)

< 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - (メチルオキシメチル) ベンズイミダゾールの製造 >

3 - ( (メチルオキシアセチル) アミノ) - 4 - ニトロ安息香酸エチル (4.00g) の N, N - ジメチルホルムアミド (30ml) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (0.850g, 油状) を加え、室温で 30 分間攪拌した。この溶液に、室温で塩化 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル (5.989g) の N, N - ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を加え、終夜攪拌した。反応液に 10% 塩酸と酢酸エチルを加えて攪拌した。有機層を分離し、水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製して、3 - (N - 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - (メチルオキシアセチル) アミノ - 4 - ニトロ安息香酸エチルの粗精製物 (4.05g) を得た。さらに、このものをエタノール (45ml) と酢酸 (24ml) に溶かし、還元鉄 (4.68g) を加え、100℃ で 1.5 時間攪拌した。反応液を冷



却し、セライト濾過した。濾液を濃縮し、酢酸エチルと希塩酸を加えて攪拌した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、つづいて水洗した。有機層を濃縮して標題の化合物 (3.50g) を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

(第四工程)

< 6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-(メチルオキシメチル)ベンズイミダゾールの製造 >

製造例6の第四工程の方法に従い、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-(メチルオキシメチル)ベンズイミダゾール (3.50g) から標題の化合物 (2.84g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 3.27(3H, s), 4.72(2H, s), 5.73(2H, s), 6.60(1H, d, J=8.2Hz), 7.35-7.39(1H, m), 7.41-7.76(2H, m), 7.52(1H, dd, J=8.1 および 1.8Hz), 7.65-7.67(2H, m), 7.76(1H, d, J=8.4Hz), 7.83-7.87(2H, m), 8.02(1H, d, J=1.3Hz), 12.87(1H, brs)。

製造例 3 1

< N-(4-メチルベンゼン)スルファミドの製造 >

氷浴中、クロロスルホニルイソシアナート (18.0g) のベンゼン (100ml) 溶液に蟻酸 (5.87g) を滴下し、室温で 6 時間、4 0℃で 9 時間攪拌した。反応液を冷却し、氷浴下で 4-メチルアニリン (23.3g) つづいて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (128ml) を加え、2 時間攪拌した。析出した結晶を濾別し、得られた結晶を水 (300ml) から再結晶した。析出した結晶を濾別、水洗、乾燥することにより、標題の化合物 (12.4g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 2.37(3H, s), 2.70(3H, s), 2.81(3H, s), 7.17(2H, d, J=7Hz), 7.17(2H, d, J=7Hz)。

製造例 3 2

### <N-1-ブチルスルファミドの製造>

スルファミド (1.92g)、n-ブチルアミン (1.74g) および水 (20ml) の混合物を5時間還流した。反応液を室温まで冷却し、3規定塩酸で酸性にした。この溶液を0~5℃で放置した。析出した結晶を濾別、水洗、乾燥して、標題の化合物(1.50g)を得た。

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.94(3H, t, J=7.4Hz), 1.35-1.42(2H, m), 1.53-1.60(2H, m), 3.12(2H, t, J=7.1Hz), 4.53(1H, brs), 4.74(2H, brs)。

### 製造例 3 2-2 ~ 製造例 3 2-6

製造例 3 1と同様にして以下のスルファミドを製造した。生成物が結晶として得られない化合物はクロロホルム抽出後、濃縮して目的のスルファミドを得た。

### <N-エチルスルファミドの製造>

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.23(3H, t, J=7Hz), 3.18(2H, q, J=7Hz), 4.54(1H, brs), 4.77(2H, brs)。

### <N-1-プロピルスルファミドの製造>

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, δ ppm) : 0.96(3H, t, J=7Hz), 1.60(2H, m), 3.03(2H, t, J=7Hz)。

### <N-1-ペンチルスルファミドの製造>

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.91(3H, t, J=7Hz), 1.34(4H, m), 1.58(2H, m), 3.13(2H, t, J=7Hz), 4.36(1H, brs), 4.57(2H, brs)。

### <N-1-ヘキシルスルファミドの製造>

#### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.89(3H, t, J=6.9Hz), 1.28-1.40(6H, m), 1.59-1.61(2H,

m), 3.12(2H, t, J=7.2Hz), 4.45(3H, brs)。

<N-ベンジルスルファミドの製造>

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 4.06(2H, d, J=6.5Hz), 6.60(2H, s), 7.02(1H, t, J=6.6Hz), 7.23(1H, t, J=6.5Hz), 7.29-7.35(4H, m)。

#### 実施例 1

<1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(1)の合成>

6-カルボキシー-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.20g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール(0.13g)を加え、室温で1時間攪拌した。3-メチルベンゼンスルホンアミド(0.13g)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデック-7-エン(0.12g)を加え、100℃で終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、残渣をメタノールと水(2/1)の混合液で希釈し、10%塩酸で溶液のpHを5に調整した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより、標題の化合物(0.23g)を白色結晶として得た。

[化合物(1)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.38(3H, s), 2.47(3H, s), 5.57(2H, s), 6.40(1H, d, J=8.3Hz), 7.30(1H, dd, J=2.2 および 8.4Hz), 7.48-7.51(2H, m), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.71-7.78(4H, m), 8.05(1H, s), 12.34(1H, brs)。

mp : 235.5-239.5℃。

#### 実施例 2

実施例 1 の方法に従い、1-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-

スルホンアミド (0.11g) から標題の化合物 (0.20g) を白色結晶として得た。

[化合物 (2) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.35(3H, s), 5.79(2H, s), 6.46(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.37(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.61-7.67(2H, m), 7.70-7.76(2H, m), 7.81-7.86(3H, m), 7.94(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.09(1H, s), 8.30(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 12.29(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1689\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $268.5-272.5^\circ\text{C}$ 。

### 実施例 3

< 6 - ( 1 - ブタンスルホニルカルバモイル ) - 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 3 ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、1 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 6 - カルボキシ - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.20g) と 1 - ブタンスルホンアミド (0.09g) から標題の化合物 (0.19g) を得た。

[化合物 (3) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.85(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.35-1.43(2H, m), 1.62-1.69(2H, m), 2.48(3H, s), 3.50(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 5.56(2H, s), 6.36(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.44(1H, dd,  $J=8.3$  および  $1.5\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.09(1H, s), 11.86(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1672\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $218.7-220.3^\circ\text{C}$ 。

### 実施例 4

< 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 3 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール ( 4 ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、1 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 6 - カルボキシ - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.20g) と ( 3 - メチルベンゼン ) スルホンアミド (0.12g) から標題の化合物 (0.17g) を得た。

## [化合物(4)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.38(3H, s), 2.46(3H, s), 5.55(2H, s), 6.32(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.42(1H, dd,  $J=8.1$  および  $1.8\text{Hz}$ ), 7.49-7.51(2H, m), 7.63(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.71-7.73(1H, m), 7.75-7.78(2H, m), 7.84(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 12.34(1H, brs)。

mp : 250.0-253.0°C。

## 実施例 5

< 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(5)の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.250g)と1-ブタンスルホンアミド(0.118g)から標題の化合物(0.250g)を得た。

## [化合物(5)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.83(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.34-1.41(2H, m), 1.61-1.69(2H, m), 2.53(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.64(2H, s), 6.49(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.38(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.45(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.53(1H, dd,  $J=8.2$  および  $1.8\text{Hz}$ ), 7.65(2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=8.4$  および  $1.5\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 8.15(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 11.88(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1683\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 249.3-250.1°C。

## 実施例 6

< 1-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-6-

合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-((E)-(2

11.300g

ーメチルベンゼン) スルホンアミド (0.166g) から 1 - (2 - クロロ - 4 - ((E) - (2 - フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾールを得た。このものを酢酸 (10ml) に溶かし、窒素雰囲気下で酸化白金 (I V) (10mg) を加えた。水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を水とアセトンの混合溶液から再結晶して、標題の化合物 (0.065g) を得た。

[化合物 (6) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.37(3H, s), 2.48(3H, s), 2.83(4H, s), 5.54(2H, s), 6.37(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.07(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.13-7.25(5H, m), 7.37-7.43(3H, m), 7.64(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.86(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.05(1H, s), 12.32(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1689\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $205.7-208.9^\circ\text{C}$ 。

実施例 7

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェニルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((E) - (1 - ペント - 1 - エン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (7) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フェニルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.15g) と (E) - 1 - ペント - 1 - エンスルホンアミド (0.07g) から標題の化合物 (0.11g) を得た。

[化合物 (7) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.85(3H, dt,  $J=7.3$  および  $2.8\text{Hz}$ ), 1.38-1.48(2H, m), 2.18-2.26(2H, m), 2.49(3H, s), 5.08(2H, s), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.76(1H, dd,  $J=16.4$  および  $1.4\text{Hz}$ ), 6.82-6.90(1H, m), 6.91-6.95(1H, m), 6.97(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.25-7.31(3H, m), 7.65-7.67(2H, m), 7.77(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.08(1H, s), 11.96(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1672\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $177.0-184.0^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例 8

< 1 - (2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル) - 2-メチル-6-( (E) - (2-フェニルエテン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (8) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.15g) と (E) - (2-フェニルエテン) スルホンアミド (0.09g) から標題の化合物 (0.16g) を得た。

[化合物 (8) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.49(3H, s), 5.07(2H, s), 5.59(2H, s), 6.44(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.91-6.98(3H, m), 7.24-7.30(3H, m), 7.42-7.51(4H, m), 7.61-7.65(2H, m), 7.66(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.75(2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.11(1H, s), 12.15(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1672\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $220.2-223.5^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例 9

< 6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (9) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.15g) と 1-ブタンスルホンアミド (0.07g) から標題の化合物 (0.15g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.54(3H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 1.61-1.69(2H, m), 1.61-1.69(2H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.07(2H, s), 5.60(2H, s), 6.46(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.91-6.98(3H, m), 7.24-7.30(3H, m), 7.42-7.51(4H, m), 7.61-7.65(2H, m), 7.66(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.75(2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.11(1H, s), 12.15(1H, brs)。

7.25-7.31(3H, m), 7.64(1H, s), 7.67(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 8.10(1H, s), 11.86(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1689 $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 198.0-205.0°C。

#### 実施例 10

< 1 - (2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル)-2-メチル-6-(3-メチルベンゼン)スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(10)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.15g)と(3-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.08g)から標題の化合物(0.14g)を得た。

[化合物(10)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.39(3H, m), 2.48(3H, s), 5.07(2H, s), 5.59(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.8Hz), 6.93(1H, t, J=7.1Hz), 6.97(2H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.30(3H, m), 7.49(2H, d, J=4.2Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.72(1H, d, J=7.5Hz), 7.77(2H, s), 8.06(1H, s), 12.35(1H, brs)。

mp : 160.1-170.1°C。

#### 実施例 11

< 1 - (2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(11)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.25g)と1-ペンタンスルホンアミド(0.11g)から標題の化合物(0.25g)を得た。

[化合物(11)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.75-0.90(6H, m), 1.15-1.47(14H, m), 1.62-1.73(4H, m), 3.49(2H, t, J=7.5Hz), 3.93(2H, t, J=6.4Hz), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d,



$J=8.7\text{Hz}$ ), 6.80(1H, dd,  $J=8.7$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.09(1H, s), 11.86(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1667\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $170.1\text{--}173.4^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 1 2

< 1 - (2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (1 2) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.20g) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (0.10g) から標題の化合物 (0.21g) を得た。

[化合物 (1 2) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.86(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.21-1.45(10H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.39(3H, s), 3.95(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 6.44(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.4$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.42(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.88(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.06(1H, s), 12.37(1H, brs)。

MASS(FD) :  $m/z$  582 ( $M+1$ )。

mp :  $205.3\text{--}214.0^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 1 3

< 1 - (2-クロロ-4-(n-ヘキシルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (1 3) の合成 >

スルホンアミド (0.089g) から標題の化合物 (0.075g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.85(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.22-1.30(6H, m), 1.30-1.39(4H, m), 1.62-1.71(4H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.93(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.6$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J=8.5$  および  $1.6\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 11.91(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1672\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $171.6-173.5^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 14

< 1 - (2-クロロ-4-(*n*-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (14) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(*n*-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.20g) と 1-ペンタンスルホンアミド (0.10g) から標題の化合物 (0.17g) を得た。

[化合物 (14) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 0.86(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.20-1.40(8H, m), 1.62-1.74(4H, m), 3.48(2H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 3.93(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.4$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 11.86(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1672\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $178-181^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 15

< 1 - (2-クロロ-4-(*n*-ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (15) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(*n*-ペンチル

ルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.20g) と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (0.12g) から標題の化合物 (0.17g) を得た。

[化合物 (15) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.88(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.28-1.42(4H, m), 1.62-1.68(2H, m), 2.39(3H, s), 2.51(3H, s), 3.95(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 6.44(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.4$  および  $2.3\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.42(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.88(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.06(1H, s), 12.34(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1688\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $214-217^\circ\text{C}$ 。

実施例 16

< 1 - (4 - n - ブチルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (16) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - (4 - n - ブチルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.20g) と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (0.12g) から標題の化合物 (0.18g) を得た。

[化合物 (16) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.89(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.34-1.42(2H, m), 1.62-1.67(2H, m), 2.37(3H, s), 2.47(3H, s), 3.93(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.48(2H, s), 6.41(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.79(1H, dd,  $J=8.6$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.70(1H, dd,  $J=8.4$  および  $1.7\text{Hz}$ ), 7.85(2H, -

MASS(FD) :  $m/z$  325 (M)

mp :  $214.8-219.1^\circ\text{C}$ 。

実施例 17

<1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(17)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.20g)と1-ペンタンスルホンアミド(0.11g)から標題の化合物(0.15g)を得た。

[化合物(17)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 0.93(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.21-1.29(2H, m), 1.33-1.38(2H, m), 1.65-1.72(4H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.90(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.8$ および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J=8.4$  および  $1.7\text{Hz}$ ), 8.09(1H, s), 11.89(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1672\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $178.0-183.5^\circ\text{C}$ 。

実施例18

<1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(18)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.20g)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.12g)から標題の化合物(0.20g)を得た。

[化合物(18)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.93(3H, dt,  $J=7.3$  および  $1.9\text{Hz}$ ), 1.65-1.73(2H, m), 2.38(3H, s), 2.47(3H, s), 3.90(2H, dt,  $J=6.5$  および  $1.9\text{Hz}$ ), 5.49(2H, s), 6.42(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.80(1H, dd,  $J=8.9$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.86(2H, dd,  $J=8.4$  および  $2.0\text{Hz}$ ), 8.04(1H, s), 12.29(1H, brs)。

mp : 213.5-235.5°C。

#### 実施例 19

<1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(19)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.180g)と1-ペンタンスルホンアミド(0.126g)から標題の化合物(0.15g)を得た。

[化合物(19)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.25(2H, m), 1.35(2H, m), 1.68(2H, m), 4.29(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.8Hz), 3.73(3H, s), 5.51(2H, s), 6.48(1H, d, J=8.7Hz), 6.82(1H, dd, J=8.7 および 2.6Hz), 7.14(1H, d, J=2.5Hz), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.78(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 8.09(1H, s), 11.87(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1689cm<sup>-1</sup>。

mp : 211-213°C。

#### 実施例 20

<1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(20)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.180g)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.142g)から標題の化合物(0.14g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.25(2H, m), 1.35(2H, m), 1.68(2H, m), 4.29(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.8Hz), 3.73(3H, s), 5.51(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.7Hz), 6.81(1H, dd, J=8.7 および 2.5Hz), 7.13(1H, d, J=2.5Hz), 7.66(1H, d, J=8.2Hz), 7.82(1H, dd, J=8.7Hz), 7.70(1H, dd, J=8.5Hz), 7.89(2H, s)。

d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.03(1H, s), 12.30(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1694\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $213-216^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例 2 1

< 1 - (2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (21) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.16g) と 1-ペンタンスルホンアミド (0.08g) から標題の化合物 (0.05g) を得た。

[化合物 (21) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.22-1.28(2H, m), 1.32-1.38(2H, m), 1.64-1.72(2H, m), 2.49(3H, s), 3.26(3H, s), 3.46-3.51(2H, m), 3.60(2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 4.07(2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 6.45(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.83(1H, dd,  $J=8.1$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.15(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 11.89(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1672\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $165-168^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例 2 2

< 1 - (2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (22) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.16g) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (0.11g) から標題の化合物 (0.12g) を得た。

## [化合物(22)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.37(3H, s), 2.47(3H, s), 3.27(3H, s), 3.59-3.62(2H, m), 4.06-4.08(2H, m), 5.49(2H, s), 6.42(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.6$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.14(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.85(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.03(1H, s), 12.36(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1689\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $198.5-203.0^\circ\text{C}$ 。

## 実施例23

<1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(23)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.150g)と1-ペンタンスルホンアミド(0.065g)から標題の化合物(0.178g)を得た。

## [化合物(23)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.21-1.42(6H, m), 1.48-1.78(8H, m), 2.21-2.28(1H, m), 3.49(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.81(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.81(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.09(1H, s), 11.86(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1667\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $184.0-185.5^\circ\text{C}$ 。

ル-6-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (0.073g) から標題の化合物 (0.161g) を得た。

[化合物 (24) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.23-1.31(2H, m), 1.47-1.60(4H, m), 1.68-1.76(2H, m), 2.21-2.27(1H, m), 2.38(3H, s), 2.47(3H, m), 3.81(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.49(2H, s), 6.42(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.79(1H, dd,  $J=8.7$  および  $2.4\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.86(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.03(1H, s), 12.30(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1694\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $221.5-222.5^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 25

<1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (25) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と (E)-1-ペント-1-エンスルホンアミド (0.064g) から標題の化合物 (0.107g) を得た。

[化合物 (25) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.86(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.23-1.32(2H, m), 1.40-1.61(6H, m), 1.68-1.76(2H, m), 2.20-2.28(3H, m), 2.50(3H, s), 3.81(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.49(2H, s), 6.43(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.73-6.89(3H, m), 7.12(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 7.76(1H, dd,  $J=8.5$  および  $1.6\text{Hz}$ ), 8.06(1H, s), 11.96(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1672\text{cm}^{-1}$ 。



mp : 193.5-194.5°C。

#### 実施例 2 6

< 6 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (2 6) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 6 - カルボキシ - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.183g) とベンゼンスルホンアミド (0.099g) から標題の化合物 (0.132g) を得た。

[化合物 (2 6) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.47(3H, s), 5.08(2H, s), 5.50(2H, s), 6.44(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.89(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.23(1H, s), 7.32(1H, m), 7.39(4H, m), 7.61(3H, m), 7.70(2H, m), 7.98(2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.05(1H, s), 12.40(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1689\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 217-219°C。

#### 実施例 2 7

< 1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (3 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (2 7) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル) - 6 - カルボキシ - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.183g) と (3 - メチルベンゼン) スルホンアミド (0.108g) から標題の化合物 (0.188g) を得た。

[化合物 (2 7) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.39(3H, s), 2.53(3H, s), 5.08(2H, s), 5.50(2H, s), 6.44(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.89(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.23(1H, s), 7.32(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ),

8.05(1H, s), 12.40(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1606\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 203.7-204.7°C。

## 実施例 28

< 1 - (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-6 - ( (E) - (2-フェニルエテン) スルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (28) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、1 - (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.183g) と (E) - (2-フェニルエテン) スルホンアミド (0.115g) から標題の化合物 (0.207g) を得た。

[化合物 (28) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.49(3H, s), 5.08(2H, s), 5.50(2H, s), 6.44(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.89(1H, dd,  $J=8.6$  および  $2.4\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.34-7.51(8H, m), 7.64(2H, m), 7.77(3H, m), 8.11(1H, s), 12.20(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1672\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $229.7\text{-}231.6^\circ\text{C}$ 。

## 実施例 29

< 1 - (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-6 - ( (5-クロロ-2-チオフェン) スルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (29) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、1 - (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) - 6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.183g) と (5-クロロ-2-チオフェン) スルホンアミド (0.152g) から標題の化合物 (0.175g) を得た。

[化合物 (29) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.60(3H, s), 5.10(2H, s), 5.59(2H, s), 6.65(1H, m), 6.91(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.17(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.24(1H, s), 7.30-7.42(5H, m), 7.56(1H, s), 7.68(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.09(1H, s)。

IR(Nujol) :  $1606\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 272-274°C。

### 実施例 3 0

< 1 - ( 4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル ) - 6 - ( 1 - ブタンスルホン  
ニルカルバモイル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 3 0 ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、1 - ( 4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル ) - 6  
- カルボキシ - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 0.183g ) と 1 - ブタンスルホンア  
ミド ( 0.106g ) から標題の化合物 ( 0.175g ) を得た。

[ 化合物 ( 3 0 ) の物性 ]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.39(2H, m), 1.66(2H, m),  
2.49(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.6Hz), 5.09(2H, s), 5.51(2H, s), 6.46(1H, d,  
J=8.7Hz), 6.90(1H, dd, J=8.7 および 2.4Hz), 7.25(1H, d, J=2.5Hz), 7.31(1H,  
t, J=7.0Hz), 7.35-7.52(4H, m), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, d, J=8.5Hz),  
8.10(1H, s), 11.88(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm<sup>-1</sup>。

mp : 186-188°C。

### 実施例 3 1

< 1 - ( 4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( E )  
- 1 - ペント - 1 - エンスルホンニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール ( 3 1 ) の  
合成 >

実施例 1 の方法に従い、1 - ( 4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロベンジル ) - 6  
- カルボキシ - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 0.183g ) と ( E ) - 1 - ペント -  
1 - エンスルホンアミド ( 0.115g ) から標題の化合物 ( 0.152g ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.39(2H, m), 1.66(2H, m),  
2.49(3H, s), 5.09(2H, s), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.7Hz), 6.77(1H, d,  
J=8.7Hz), 6.84(1H, dd, J=8.7 および 2.4Hz), 7.25(1H, d, J=2.5Hz), 7.31(1H, t, J=7.0Hz),  
7.35-7.52(4H, m), 7.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 8.10(1H, s), 11.88(1H, brs)。

7.35-7.42(4H, m), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.77(1H, dd, J=8.5 および 1.5Hz), 8.08(1H, s), 12.05(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm<sup>-1</sup>。

mp : 206-209°C。

### 実施例 3 2

< 6 - ( 1 - ブタンシルホニルカルバモイル ) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - チエニル ) ベンジル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 3 2 ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - チエニル ) ベンジル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 0.218g ) と 1 - ブタンシルホンアミド ( 0.110g ) から標題の化合物 ( 0.145g ) を得た。

[化合物 ( 3 2 ) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.88(3H, t, J=7.3Hz), 1.43(2H, m), 1.70(2H, m), 2.57(3H, s), 3.54(2H, t, J=7.7Hz), 5.66(2H, s), 6.54(1H, d, J=8.2Hz), 7.18(1H, t, J=4.3Hz), 7.55(1H, d, J=8.2Hz), 7.63(2H, m), 7.74(1H, d, J=8.5Hz), 7.86(1H, dd, J=8.5 および 1.4Hz), 7.91(1H, d, J=1.7Hz), 8.18(1H, s), 11.95(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1683cm<sup>-1</sup>。

mp : 258-261°C。

### 実施例 3 3

< 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - チエニル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( E ) - 1 - ペント - 1 - エンシルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール ( 3 3 ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - チエニル ) ベンジル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 0.218g ) と ( E ) - 1 - ペント - 1 - エンシルホンアミド ( 0.119g ) から標題の化合物 ( 0.155g ) を得た。

[化合物 ( 3 3 ) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.42(2H, m), 2.20(2H, m),

2.51(3H, s), 5.60(2H, s), 6.47(1H, d, J=8.1Hz), 6.75(1H, d, J=15.0Hz), 6.85(1H, dt, J=15.0 および 6.8Hz), 7.13(1H, t, J=4.4Hz), 7.49(1H, d, J=8.0Hz), 7.58(2H, m), 7.67(1H, d, J=8.5Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=1.4Hz), 8.11(1H, s), 11.97(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1672cm<sup>-1</sup>。

mp : 238-240°C。

#### 実施例 3 4

< 6 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フリル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (3 4) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フリル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.150g) とベンゼンスルホンアミド (0.090g) から標題の化合物 (0.128g) を得た。

[化合物 (3 4) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.49(3H, s), 5.59(2H, s), 6.50(1H, d, J=8.1Hz), 6.60(1H, s), 7.04(1H, s), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.60(2H, m), 7.66(2H, m), 7.73(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, s), 7.87(1H, s), 7.97(2H, d, J=7.6Hz), 8.08(1H, s)。

IR(Nujol) : 1678cm<sup>-1</sup>。

mp : 245-248°C。

#### 実施例 3 5

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フリル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((3 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (3 5) の合成 >

スルホンアミド (0.098g) から標題の化合物 (0.174g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.37(3H, s), 2.50(3H, s), 5.61(2H, s), 6.52(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.60(1H, m), 7.05(1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 7.49(2H, m), 7.53(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.67(1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.76(4H, m), 7.87(1H, s), 8.11(1H, s), 12.45(1H, brs).  
IR(Nujol) :  $1617\text{cm}^{-1}$ .

mp :  $228.6\text{--}231.0^\circ\text{C}$ .

### 実施例 3 6

< 1 - (2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル) - 2-メチル-6-( (E) - (2-フェニルエテン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (3 6) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と (E) - (2-フェニルエテン) スルホンアミド (0.104g) から標題の化合物 (0.170g) を得た。

[化合物 (3 6) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.52(3H, s), 5.61(2H, s), 6.54(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.59(1H, m), 7.05(1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.44(3H, m), 7.49(1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 7.53(1H, dd,  $J=8.2$  および  $1.4\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.75(3H, m), 7.82(1H, dd,  $J=8.5$  および  $1.4\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.17(1H, s), 12.15(1H, brs).

IR(Nujol) :  $1689\text{cm}^{-1}$ .

mp :  $236.2\text{--}238.2^\circ\text{C}$ .

### 実施例 3 7

< 1 - (2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル) - 6-( (5-クロロ-2-チオフェン) スルホニルカルバモイル) - 2-メチルベンズイミダゾール (3 7) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(2-フリル)ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と (5-クロロ-2-チオ

フェン) スルホンアミド (0.113g) から標題の化合物 (0.132g) を得た。

[化合物 (37) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.60(3H, s), 5.67(2H, s), 6.59(1H, s), 6.68(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.16(1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 7.55(2H, m), 7.70(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.76(1H, s), 7.88(2H, m), 8.12(1H, s)。

IR(Nujol) :  $1622\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $279-282^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 38

< 6 - (1-ブタンスルホンイルカルバモイル) - 1 - (2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (38) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と 1-ブタンスルホンアミド (0.078g) から標題の化合物 (0.138g) を得た。

[化合物 (38) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.83(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.37(2H, m), 1.64(2H, m), 2.51(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.60(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.59(1H, m), 7.05(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 7.80(1H, dd,  $J=1.4$  および  $8.5\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 8.13(1H, s), 11.91(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1683\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $238.6-241.2^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 39

合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と 1-ブタンスルホンアミド (0.078g) から標題の化合物 (0.138g) を得た。

ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.150g) と (E) - ペント - 1 - エンスルホンアミド (0.085g) から標題の化合物 (0.135g) を得た。

[化合物 (39) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.84(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.42(2H, m), 2.21(2H, m), 2.50(3H, s), 5.60(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.60(1H, m), 6.75(1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 6.86(1H, m), 7.05(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.76(2H, m), 7.88(1H, s), 8.11(1H, s), 12.02(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1672\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $222-228^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 40

< 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - (メチルオキシメチル) - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (40) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - (メチルオキシメチル) ベンズイミダゾール (0.20g) と 1 - ペンタンスルホンアミド (0.10g) から標題の化合物 (0.22g) を得た。

[化合物 (40) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.78(3H, dt,  $J=7.3$  および  $1.2\text{Hz}$ ), 1.19-1.27(2H, m), 1.30-1.36(2H, m), 1.62-1.70(2H, m), 3.31(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.70(2H, s), 5.70(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.35-7.39(1H, m), 7.42-7.46(2H, m), 7.51(1H, dd,  $J=8.1$  および  $1.5\text{Hz}$ ), 7.64-7.66(2H, m), 7.80(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.84-7.87(2H, m), 8.17(1H, s), 11.96(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1694\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $178.0-179.9^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 41

< 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 6 - ((4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 2 - (メチルオキシメチル) ベンズイミダゾール (41) >



## の合成&gt;

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-(メチルオキシメチル)ベンズイミダゾール(0.20g)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.11g)から標題の化合物(0.17g)を得た。

## [化合物(41)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.35(3H, s), 3.23(3H, s), 4.67(2H, s), 5.69(2H, s), 6.48(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.36-7.40(3H, m), 7.42-7.47(2H, m), 7.50(1H, dd,  $J=8.1$  および  $1.8\text{Hz}$ ), 7.64-7.67(2H, m), 7.77(2H, s), 7.83-7.86(3H, m), 8.11(1H, s)。

IR(Nujol):  $1694\text{cm}^{-1}$ 。

mp:  $197.9-201.1^\circ\text{C}$ 。

## 実施例42

<1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(42)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(222mg)と1-ペンタンスルホンアミド(137mg)から標題の化合物(167mg)を無色結晶として得た。

## [化合物(42)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.02(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.24-1.69(6H, m), 1.80-1.93(2H, m), 2.36(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.58(3H, s), 3.51-3.62(2H, m), 5.43(2H, s), 6.28(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.10(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.50(1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.67(1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.75-7.83(2H, m)。

## 実施例4

<1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-

## 3) の合成&gt;

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチン-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (210mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (147mg) から標題の化合物 (231mg) を無色結晶として得た。

## [化合物 (43) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.02 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.55-1.66 (2H, m), 2.36 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.42 (3H, s), 2.53 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.19 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, s), 7.64 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 8.00 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )。

MASS(ESI) :  $m/z$  518 ( $M-1$ )。

## 実施例 44

< 1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール (44) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシン-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (250mg) と 1-ペンタンスルホンアミド (149mg) から標題の化合物 (228mg) を無色結晶として得た。

## [化合物 (44) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.82-0.99 (6H, m), 1.25-1.91 (10H, m), 2.39 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.49-3.60 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.27 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, brd,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, brs), 7.71 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, brs)。

MASS(ESI) :  $m/z$  514 ( $M+1$ )。

mp 190-191 °C。

## 実施例 45

< 1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-

6 - ( ( 4 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール ( 4 5 ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキシ - 1 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 250mg ) と ( 4 - メチルベンゼン ) スルホンアミド ( 169mg ) から標題の化合物 ( 290mg ) を無色結晶として得た。

[化合物 ( 4 5 ) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.94(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.37-1.65(4H, m), 2.38(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.41(3H, s), 2.53(3H, s), 5.36(2H, s), 6.19(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.02(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.32(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.44(1H, brs), 7.65(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, brs), 8.00(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  534 ( $M+1$ ).

mp : 213-214 °C

実施例 4 6

< 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘプチン - 1 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール ( 4 6 ) の合成 >

製造例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘプチン - 1 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 245mg ) と 1 - ペンタンスルホンアミド ( 141mg ) から標題の化合物 ( 175mg ) を無色結晶として得た。

[化合物 ( 4 6 ) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.88 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.91 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.24-1.66-  
7.67 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.75-7.83 (2H, m).

MASS(ESI) :  $m/z$  720 ( $M+1$ ).

## 実施例 4 7

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘプチン - 1 - イル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (4 7) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘプチン - 1 - イル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (225mg) と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (146mg) から標題の化合物 (228mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (4 7) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.91 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.25-1.47 (4H, m), 1.53-1.65 (2H, m), 2.38 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.42 (3H, s), 2.54 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.20 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.70-7.79 (2H, m), 8.01 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  546 ( $M-1$ ).

## 実施例 4 8

< 1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (4 8) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (235mg) と 1 - ペンタンスルホンアミド (162mg) から標題の化合物 (204mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (4 8) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.88 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.21 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.25-1.48 (4H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.57-2.65 (5H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.29 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, s), 7.67 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.77-7.80 (2H, m).

MASS(ESI) :  $m/z$  460 ( $M-1$ ).

## 実施例 4 9

< 1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (4 9) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (230mg) と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミド (180mg) から標題の化合物 (235mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (4 9) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.20 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.42 (3H, s), 2.56-2.64 (5H, m), 5.36 (2H, s), 6.22 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30-7.35 (3H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.72-7.75 (2H, m), 8.03 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  480 ( $M-1$ ).

## 実施例 5 0

< 1 - (4 - n - プチル - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (5 0) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、1 - (4 - n - プチル - 2 - クロロベンジル) - 6 - カルボキシー - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.400g) と 1 - ペンタンスルホンアミド (0.219g) から標題の化合物 (0.340g) を得た。

[化合物 (5 0) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.85(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.21-1.30(4H, m), 1.31-1.38(2H, m), 1.46-1.53(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.48(3H, s), 2.53(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.49(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.55(2H, s), 6.36(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.04(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.39(1H, s), 7.67(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.79(1H, s).

Elemental analysis

mp : 176.8-177.7°C.

IR (KBr)

<1-(4-n-ブチル-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(51)の合成>

実施例1の方法に従い、1-(4-n-ブチル-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール(0.400g)と(4-メチルベンゼン)スルホンアミド(0.247g)から標題の化合物(0.525g)を得た。

[化合物(51)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.21-1.30(2H, m), 1.46-1.53(2H, m), 2.37(3H, s), 2.49(3H, s), 2.53(2H, t, J=7.8Hz), 5.53(2H, s), 6.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.03(1H, d, J=7.9Hz), 7.37-7.41(3H, m), 7.62(1H, d, J=8.5Hz), 7.70(1H, d, J=8.6Hz), 7.85(2H, d, J=8.3Hz), 8.04(1H, s), 12.33(1H, brs)。  
mp: 198.1-198.8°C。

#### 実施例52

<1-(2-クロロ-4-(1-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(52)の合成>

製造例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ペンチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(220mg)と1-ペンタンスルホンアミド(135mg)から標題の化合物(170mg)を無色結晶として得た。

[化合物(52)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 0.84-0.95(6H, m), 1.22-1.67(10H, m), 1.80-1.94(2H, m), 2.55(2H, t, J=7Hz), 2.60(3H, s), 3.50-3.63(2H, m), 5.42(2H, s), 6.30(1H, d, J=8Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 7.30(1H, s), 7.66(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.75-7.84(2H, m)。

MASS(ESI): m/z 502 (M-1)。

#### 実施例53

<1-(2-クロロ-4-(1-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(53)の合成>

&gt;

6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ベンチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (211mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (146mg) から標題の化合物 (216mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (53) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.84 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.16-1.35 (4H, m), 1.45-1.60 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.44-2.60 (5H, m), 5.55 (2H, s), 6.33 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, s), 7.43 (1H, s), 7.64 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.87 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, s)。

MASS(ESI):  $m/z$  522 ( $M-1$ )。

#### 実施例 54

<6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (54) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)メチルベンズイミダゾール (260mg) と 1-ブタンスルホンアミド (167mg) から標題の化合物 (240mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (54) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.87 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.95 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.28 (6H, brs), 1.40-1.61 (4H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.55 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.60 (3H, s), 3.55-3.64 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.30 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, s), 7.66 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.77-7.83 (2H, m)。

MASS(ESI):  $m/z$  504 ( $M+1$ )。

ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (55) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)メチルベンズイミダゾール (260mg) と 1-ブタンスルホンアミド (167mg) から標題の化合物 (240mg) を無色結晶として得た。

ル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (250mg) と 1 - ペンタンスルホンアミド (177mg) から標題の化合物 (187mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (55) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.83-0.95 (6H, m), 1.22-1.64 (12H, m), 1.81-1.94 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=7Hz), 2.60 (3H, s), 3.53-3.63 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.29 (1H, d, J=8Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8Hz), 7.77-7.84 (2H, m)。

MASS(ESI) : m/z 518 (M+1)。

#### 実施例 56

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキシル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((E) - 1 - ペント - 1 - エンスルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (56) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキシル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (250mg) と (E) - 1 - ペント - 1 - エンスルホンアミド (160mg) から標題の化合物 (197mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (56) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.87 (3H, t, J=7Hz), 0.94 (3H, t, J=7Hz), 1.28 (6H, brs), 1.45-1.66 (4H, m), 2.28 (2H, q, J=7Hz), 2.55 (2H, t, J=7Hz), 2.59 (3H, s), 5.41 (2H, s), 6.26 (1H, d, J=8Hz), 6.63 (1H, d, J=15Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 7.05-7.19 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=8Hz), 7.75-7.82 (2H, m)。

MASS(ESI) : m/z 516 (M+1)。

#### 実施例 57

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキシル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((E) - (2 - フェニルエテン) スルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (57) の合成 >



実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (230mg) と ((E)-2-フェニルエテン)スルホンアミド (164mg) から標題の化合物 (251mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (57) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.83 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.23 (6H, brs), 1.41-1.60 (2H, m), 2.42-2.60 (5H, m), 5.55 (2H, s), 6.34 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.38-7.84 (10H, m), 8.12 (1H, s)。

MASS(ESI) :  $m/z$  548 ( $M-1$ )。

#### 実施例 58

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-((5-クロロ-2-チオフェン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (58) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (230mg) と (5-クロロ-2-チオフェン)スルホンアミド (177mg) から標題の化合物 (199mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (58) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.83 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.24 (6H, brs), 1.45-1.61 (2H, m), 2.46-2.66 (5H, m), 5.64 (2H, s), 6.53 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, s)。

#### 実施例 59

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-  
... 化合物 (59) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (220mg) と 1-ペンタンスルホンアミド (125mg) から標題の化合物 (195mg) を無色結晶として得た。

〔化合物 (59) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.82-0.94 (6H, m), 1.20-1.50 (14H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.55 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.60 (3H, s), 3.52-3.62 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.29 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, s), 7.67 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.75-7.83 (2H, m)。

MASS(ESI) :  $m/z$  530 ( $M-1$ )。

実施例 60

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (60) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘプチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (200mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (129mg) から標題の化合物 (194mg) を無色結晶として得た。

〔化合物 (60) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.87 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.17-1.37 (8H, m), 1.49-1.63 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.46-2.60 (5H, m), 5.35 (2H, s), 6.20 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 8.01 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )。

MASS(ESI) :  $m/z$  550 ( $M-1$ )。

実施例 61

<6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (61) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオ

ロメチル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (230mg) と 1 - ブタン  
スルホンアミド (128mg) から標題の化合物 (218mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (6 1) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.93 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.42-1.54 (2H, m), 1.79-1.90 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 5.50 (2H, s), 6.46 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.78-7.84 (3H, m)。

MASS(ESI) :  $m/z$  486 ( $M-1$ )。

#### 実施例 6 2

< 6 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフル  
オロメチル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (6 2) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフル  
オロメチル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (220mg) とベンゼンスル  
ホンアミド (141mg) から標題の化合物 (217mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (6 2) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2.57 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.39 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.52-7.57 (2H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.73-7.78 (3H, m), 8.14 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )。

MASS(ESI) :  $m/z$  506 ( $M-1$ )。

#### 実施例 6 3

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 -  
( (3 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (6 3)  
の合成 >

1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 -  
( (3 - メチルベンゼン) スルホンアミド (358mg) から標題の化合物 (223mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3\text{-MeOH}, \delta \text{ ppm}) : 2.43(3\text{H}, \text{s}), 2.56(3\text{H}, \text{s}), 5.47(2\text{H}, \text{s}), 6.43(1\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz}), 7.35(1\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz}), 7.40\text{-}7.43(2\text{H}, \text{m}), 7.72\text{-}7.82(4\text{H}, \text{m}), 7.88\text{-}7.94(2\text{H}, \text{m})$ 。

MASS(ESI) :  $m/z$  520 (M-H)。

mp : 275-277°C。

#### 実施例 6 4

< 1 - (2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-(*(E)*-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (6 4) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (220mg) と (*E*)-(2-フェニルエテン)スルホンアミド (383mg) から標題の化合物 (226mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (6 4) の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3\text{-MeOH}, \delta \text{ ppm}) : 2.58(3\text{H}, \text{s}), 5.49(2\text{H}, \text{s}), 6.45(1\text{H}, \text{d}, J=8\text{Hz}), 7.17(1\text{H}, \text{d}, J=15\text{Hz}), 7.36\text{-}7.44(4\text{H}, \text{m}), 7.52\text{-}7.55(2\text{H}, \text{m}), 7.71\text{-}7.85(5\text{H}, \text{m})$ 。

MASS(ESI) :  $m/z$  532 (M-H)。

mp : 285-286°C。

#### 実施例 6 5

< 1 - (2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-(*(5*-クロロ-2-チオフエン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (6 5) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (220mg) と (*5*-クロロ-2-チオフエン)スルホンアミド (413mg) から標題の化合物 (210mg) を無色結晶として得た。

## [化合物 (65) の物性]

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ -MeOH,  $\delta$  ppm) : 2.60(3H, s), 5.55(2H, s), 6.52(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.98(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.72-7.80(3H, m), 7.86(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.92(1H, s)。

MASS(ESI) :  $m/z$  546 ( $M-1$ )。

mp :  $>300^\circ\text{C}$ 。

## 実施例 66

< 1-(2-クロロ-4-(N-メチル-N-(1-ベンチル)アミノ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (66) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(N-メチル-N-(1-ベンチル)アミノ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(170mg) と 1-ペンタンスルホンアミド (96mg) から標題の化合物 (130mg) を無色結晶として得た。

## [化合物 (66) の物性]

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.20-1.70 (10H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.24 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.51-3.62 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.30-6.42 (2H, m), 6.70 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ )。

MASS(ESI) :  $m/z$  531 ( $M-1$ )。

## 実施例 67

< 1-(2-クロロ-4-(N-メチル-N-(1-ベンチル)アミノ)ベンジル)-

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(N-メチル

115mg

と（４－メチルベンゼン）スルホンアミド（80mg）から標題の化合物（22mg）を無色粉末として得た。

〔化合物（６７）の物性〕

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.19–1.40 (4H, m), 1.45–1.60 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.23 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.27 (2H, s), 6.25 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.32 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.57–7.69 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.01 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI) :  $m/z$  553 ( $M+1$ ).

#### 実施例 68

< 1 – (4 – (N – 1 – ブチリルアミノ) – 2 – クロロベンジル) – 2 – メチルー  
6 – (1 – ペンタンスルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (68) の合成  
>

実施例 1 の方法に従い、1 – (4 – (N – 1 – ブチリルアミノ) – 2 – クロロベンジル) – 6 – カルボキシ – 2 – メチルベンズイミダゾール (210mg) と 1 – ペンタンスルホンアミド (123mg) から標題の化合物 (158mg) を無色結晶として得た。

〔化合物（６８）の物性〕

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.89 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.18–1.44 (4H, m), 1.50–1.76 (4H, m), 2.26 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.50 (3H, overlapped with  $\text{DMSO-d}_6$ ), 3.50 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.54 (2H, s), 6.50 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, s).

MASS(ESI) :  $m/z$  517 ( $M-1$ ).

#### 実施例 69

< 1 – (4 – (N – 1 – ブチリルアミノ) – 2 – クロロベンジル) – 2 – メチルー  
6 – ((4 – メチルベンゼン) スルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (6  
9) の合成  
>

実施例 1 の方法に従い、1-(4-(N-1-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (190mg) と (4-メチルベンゼン) スルホンアミド (126mg) から標題の化合物 (102mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (69) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.98 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.74 (2H, tq,  $J=7, 7\text{Hz}$ ), 2.32 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.41 (3H, s), 2.55 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.21 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.55-7.66 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.85 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.99 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

MASS(ESI):  $m/z$  537 ( $M-1$ ).

実施例 70

<1-(2-クロロ-4-モルホリノベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (70) の合成>

1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (250mg) をトルエン (3ml) に溶解し、窒素雰囲気下でナトリウム第三ブチラート (63mg)、モルホリン (49mg)、(R)-(+)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (2.2mg) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (1.1mg) を順に添加し、100℃で20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を添加した。1規定塩酸をpH7になるまで添加し、クロロホルム:メタノール=4:1で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタ-

ノール=1:1 (0.5ml) に溶解し、50℃で油浴中で10分間攪拌し、徐々に冷却して析出した結晶を濾取し、加熱下減圧乾燥することにより、標題の化合物

43mg を得た。

## [化合物 (70) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ -MeOH,  $\delta$  ppm) : 2.42(3H, s), 2.56(3H, s), 3.12(4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.83(4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 5.33(2H, s), 6.28(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.58(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 6.95(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.29-7.34(3H, m), 7.70(1H, s), 7.82(1H, s), 7.00(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )。

MASS(ESI) :  $m/z$  537 (M-H)。

mp : 239-241°C。

## 実施例 7 1

< 1 - (2-クロロ-4-モルホリノベンジル) - 2-メチル-6 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (71) の合成 >

実施例 70 と同様の方法により、1 - (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-6 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (373mg) とモルホリン (352mg) から標題の化合物 (210mg) を淡褐色結晶として得た。

## [化合物 (71) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.88(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.26-1.47(4H, m), 1.80-1.90(2H, m), 2.59(3H, s), 3.13(4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.56(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.82(4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.36(2H, s), 6.35(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.60(1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ), 6.94(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.67-7.73(2H, m), 7.84(1H, s)。

MASS(ESI) :  $m/z$  517 (M-H)。

mp : 205-207°C。

## 実施例 7 2

< 1 - (2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル) - 2-メチル-6 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (72) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (260mg) と 1-ペンタンスルホンア



ミド (170mg) から標題の化合物 (274mg) を無色結晶として得た。

〔化合物 (72) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.88 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.28-1.48 (4H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 5.41 (2H, s), 6.29 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=1\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.76-7.81 (2H, m)。

MASS(ESI) :  $m/z$  478 ( $M-1$ )。

### 実施例 73

< 1 - (2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール (73) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (250mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (185mg) から標題の化合物 (267mg) を無色結晶として得た。

〔化合物 (73) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.38 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.48 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.36 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ ), 7.40-7.43 (3H, m), 7.63 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.87 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, s)。

MASS(ESI) :  $m/z$  498 ( $M-1$ )。

### 実施例 74

< 1 - (2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((N-1-プロピルアミノスルホン)カルバモイル)ベンズイミダゾール (74) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (204mg) と (N-1-プロピルアミノ)スルホンアミド (118mg) から標題の化合物 (174mg) を白色粉末として得た。

〔化合物 (74) の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.79(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.43(2H, m), 2.50(3H, s), 2.84(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.69(2H, s), 6.59(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.69(1H, brs), 7.80(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.02(1H, s), 8.08(1H, s), 11.57(1H, brs)。

Mass(ESI) :  $m/e$  487 (M-H)。

mp : 202-203°C。

#### 実施例 7 5

< 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチル-6 - ( (N-1-プロピルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール (7 5) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) と N-1-プロピルスルファミド (0.122g) から標題の化合物 (0.238g) を得た。

[化合物 (7 5) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.77(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.38-1.46(2H, m), 2.52(3H, s), 2.84(2H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 5.63(2H, s), 6.52(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.37(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.44(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.53(1H, dd,  $J=8.2$  および  $1.7\text{Hz}$ ), 7.62-7.68(4H, m), 7.80(1H, dd,  $J=8.5$  および  $1.5\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.12(1H, s), 11.61(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1661\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 193.5-193.8°C。

#### 実施例 7 6

< 6 - ( (N-1-ブチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (7 6) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) と N-1-ブチルスルファミド (0.121g) から標題の化合物 (0.222g) を得た。

## [化合物 (76) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.74(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.18-1.24(2H, m), 1.35-1.42(2H, m), 2.52(3H, s), 2.87(2H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.63(2H, s), 6.52(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.37(1H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.45(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.53(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.61-7.71(4H, m), 7.79(1H, dd,  $J=8.6$  および  $1.4\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.12(1H, s), 11.61(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1667\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $187.7-189.0^\circ\text{C}$ 。

## 実施例 77

< 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 6 - ( (N-1-ヘキシルアミノスルホニル) カルバモイル) - 2-メチルベンズイミダゾール (77) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.125g) と N-1-ヘキシルスルファミド (0.084g) から標題の化合物 (0.159g) を得た。

## [化合物 (77) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.74(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.09-1.22(6H, m), 1.37-1.43(2H, m), 2.53(3H, s), 2.87(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.63(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.38(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.45(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.53(1H, dd,  $J=8.1$  および  $1.6\text{Hz}$ ), 7.61-7.71(4H, m), 7.80(1H, dd,  $J=8.4$  および  $1.5\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.12(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 11.58(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1661\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $178.2-180.0^\circ\text{C}$ 。

フェニルベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (78) の合成 >

ジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.130g) と N - ベンジルスルファミド (0.098g) から標題の化合物 (0.163g) を得た。

[化合物 (78) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.53(3H, s), 4.14(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.62(2H, s), 6.49(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.06(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.15(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.26(2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.38(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.45(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.55(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.65(3H, m), 7.72(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.99(1H, s), 8.31(1H, brt), 11.58(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1650\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $178.8-180.3^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 79

< 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 6 - ( (N - エチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (79) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 6 - カルボキシー - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.20g) と N - エチルスルファミド (0.08g) から標題の化合物 (0.13g) を得た。

[化合物 (79) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.02(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.48(3H, s), 2.91-2.97(2H, m), 5.55(2H, s), 6.39(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.45(1H, dd,  $J=8.4$  および  $2.0\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.66(1H, brs), 7.78(1H, dd,  $J=8.4$  および  $1.7\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 11.57(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1661\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $200.7-201.3^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 80

< 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (N - 1 - プロピルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール (80) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.25g) と N-1-プロピルスルファミド (0.10g) から標題の化合物 (0.12g) を得た。

[化合物 (80) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.79(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.41-1.48(2H, m), 2.48(3H, s), 2.85(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.54(2H, s), 6.39(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.45(1H, dd,  $J=8.4$  および  $2.0\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.68(1H, brs), 7.78(1H, dd,  $J=8.4$  および  $1.5\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 11.57(1H, brs)。

IR(Nujol):  $1661\text{cm}^{-1}$ 。

mp:  $198.1-198.7^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 81

<1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-((N-1-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (81) の合成>

実施例 1 の方法に従い、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) と N-1-ブチルスルファミド (0.080g) から標題の化合物 (0.151g) を得た。

[化合物 (81) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.77(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.20-1.28(2H, m), 1.37-1.44(2H, m), 2.87-2.92(2H, m), 5.54(2H, s), 6.38(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.69(1H, brs), 7.78(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 8.06(1H, s), 11.55(1H, brs)。

IR(Nujol):  $1661\text{cm}^{-1}$ 。

#### 実施例 82

<1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((N-1-ベン

実施例 1 の方法に従い、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.20g) と N-1-ベンチルスルファミド (0.08g) から標題の化合物 (0.16g) を得た。

[化合物 (82) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.76(3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.17-1.22(4H, m), 1.38-1.44(2H, m), 2.49(3H, s), 2.87(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.54(2H, s), 6.38(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.62-7.71(2H, m), 7.78(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.06(1H, s), 11.55(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1661\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $194.9-196.0^\circ\text{C}$ 。

### 実施例 83

<6-( (ベンジルアミノスルホニル) カルバモイル) -1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (83) の合成>

実施例 1 の方法に従い、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) と N-ベンジルスルファミド (0.098g) から標題の化合物 (0.09g) を得た。

[化合物 (83) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 4.15(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.54(2H, s), 6.36(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.08(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.17(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.28(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.47(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 7.94(1H, s), 8.33(1H, brt), 11.57(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1672\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $191.1-191.8^\circ\text{C}$ 。

### 実施例 84

<6-( (N-1-ブチルアミノスルホニル) カルバモイル) -1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ) ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (84) の合

成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.18g) と N-1-ブチルスルファミド (0.126g) から標題の化合物 (0.16g) を得た。

[化合物 (84) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.77(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.23(2H, m), 1.40(2H, m), 1.40(2H, m), 2.49(3H, s), 2.88(2H, m), 3.73(3H, s), 5.50(2H, s), 6.50(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.82(1H, dd,  $J=8.7$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.69(1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J=1.6$  および  $8.4\text{Hz}$ ), 8.07(1H, s), 11.57(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1667\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $185-188^\circ\text{C}$ 。

実施例 85

<1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-6-((N-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (85) の合成>

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.150g) と N-エチルスルファミド (0.070g) から標題の化合物 (0.086g) を得た。

[化合物 (85) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.03(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.28(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.91-2.97(2H, m), 3.99(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.49(2H, s), 6.48(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.9$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ),

IR(Nujol) :

IR(Nujol) :  $1667\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $185-188^\circ\text{C}$ 。

## 実施例 8 6

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (エチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (N - 1 - プロピルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール (8 6) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - (エチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.150g) と N - 1 - プロピルスルファミド (0.065g) から標題の化合物 (0.084g) を得た。

[化合物 (8 6) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.79(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.27(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.43(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.82-2.87(2H, m), 3.99(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.49(2H, s), 6.48(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.8$  および  $2.4\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.71(1H, brs), 7.77(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.06(1H, s), 11.56(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1667\text{cm}^{-1}$ 。

MASS(FD) :  $m/z$  464 (M)。

mp :  $175.3-176.2^\circ\text{C}$ 。

## 実施例 8 7

< 6 - ( (N - 1 - ブチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (エチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (8 7) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - (エチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.200g) と N - 1 - ブチルスルファミド (0.115g) から標題の化合物 (0.200g) を得た。

[化合物 (8 7) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.77(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.20-1.30(5H, m), 1.37-1.44(2H, m), 2.48(3H, s), 2.88(2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.99(2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.49(2H, s), 6.48(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.80(1H, dd,  $J=8.7$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ),



7.66-7.70(2H, m), 7.77(1H, dd, J=8.4 および 1.6Hz), 8.07(1H, d, J=1.4Hz), 11.56(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667 $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 180.0-181.3°C。

#### 実施例 8 8

< 1 - (2-クロロ-4-(ベンチルオキシ)ベンジル) - 6 - ((N-エチルアミノスルホニル)カルバモイル) - 2-メチルベンズイミダゾール (8 8) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(ベンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) と N-エチルスルファミド (0.090g) から標題の化合物 (0.188g) を得た。

[化合物 (8 8) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.86(3H, t, J=6.9Hz), 1.02(3H, t, J=7.1Hz), 1.27-1.37(4H, m), 1.62-1.70(2H, m), 2.90-2.97(2H, m), 3.93(2H, t, J=6.6Hz), 5.49(2H, s), 6.48(1H, d, J=8.5Hz), 6.81(1H, dd, J=8.6 および 2.0Hz), 7.11(1H, d, J=2.5Hz), 7.62-7.69(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.6Hz), 8.08(1H, s), 11.59(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667 $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 179.2-181.4°C。

#### 実施例 8 9

< 1 - (2-クロロ-4-(ベンチルオキシ)ベンジル) - 2-メチル-6 - ((N-1-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール (8 9) の

実施例 1 の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(ベンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) と N-1-プロピル

スルファミドから標題の化合物 (0.188g) を得た。

## [化合物(89)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.79(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 0.86(3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.25-1.38(4H, m), 1.39-1.47(2H, m), 1.62-1.69(2H, m), 2.82-2.88(2H, m), 3.93(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.49(2H, s), 6.48(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.7$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.68-7.72(1H, m), 7.77(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.07(1H, s), 11.57(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1667\text{cm}^{-1}$ 。

MASS(FD) :  $m/z$  506 (M)。

mp :  $176.4-179.1^\circ\text{C}$ 。

## 実施例 90

< 6 - ( (N-1-ブチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - (2-クロロ-4-(ベンチルオキシ) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール(90)の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(ベンチルオキシ) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール(0.200g)とN-1-ブチルスルファミド(0.10g)から標題の化合物(0.14g)を得た。

## [化合物(90)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.77(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 0.86(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.19-1.43(8H, m), 1.63-1.69(2H, m), 2.48(3H, s), 2.88(2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.93(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.49(2H, s), 6.47(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.80(1H, dd,  $J=8.8$  および  $2.5\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.62-7.69(2H, m), 7.77(1H, dd,  $J=8.4$  および  $1.6\text{Hz}$ ), 8.07(1H, s), 11.56(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1672\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $173.5-175.2^\circ\text{C}$ 。

## 実施例 91

< 1 - (2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル) - 6 - ( (N-エチルアミノ

スルホニル) カルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (91) の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-((2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) とN-エチルスルファミド (0.088g) から標題の化合物 (0.141g) を得た。

[化合物 (91) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.01(3H, t, J=7.2Hz), 2.89-2.95(2H, m), 5.59(2H, s), 6.56(1H, d, J=8.1Hz), 6.59(1H, dd, J=3.4 および 1.9Hz), 7.05(1H, d, J=3.4Hz), 7.55(1H, dd, J=8.1 および 2.0Hz), 7.64(1H, brs), 7.66(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(1H, d, J=1.8Hz), 7.79(1H, dd, J=8.4 および 1.5Hz), 7.87(1H, d, J=1.6Hz), 8.09(1H, d, J=1.4Hz), 11.59(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm<sup>-1</sup>。

MASS(FD) : m/z 472 (M)。

mp : 190.5-192.2°C。

#### 実施例92

<1-((2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル) - 2-メチル-6-((N-1-プロピルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール (92) の合成>

実施例1の方法に従い、6-カルボキシ-1-((2-クロロ-4-(2-フリル) ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (0.200g) とN-1-プロピルスルファミド (0.098g) から標題の化合物 (0.105g) を得た。

[化合物 (92) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.77(3H, t, J=7.4Hz), 1.37-1.46(2H, m), 2.51(3H, s),

6.56(1H, d, J=8.1Hz), 6.59(1H, dd, J=3.4 および 1.9Hz), 7.05(1H, d, J=3.4Hz), 7.55(1H, dd, J=8.1 および 2.0Hz), 7.64(1H, brs), 7.66(1H, d, J=8.4Hz),

7.75(1H, d, J=1.8Hz), 7.79(1H, dd, J=8.4 および 1.5Hz), 7.87(1H, d, J=1.6Hz), 8.09(1H, d, J=1.4Hz), 11.59(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667cm<sup>-1</sup>。

IR(Nujol) :  $1656\text{cm}^{-1}$ 。

MASS(FD) :  $m/z$  486 (M)。

mp :  $177.8\text{--}180.2^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 9 3

< 6 - ( (N - 1 - ブチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - フリル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 9 3 ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - フリル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.337g) と N - 1 - ブチルスルファミド (0.228g) から標題の化合物 (0.23g) を得た。

[化合物 ( 9 3 ) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.74(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.21(2H, m), 1.37(2H, m), 2.51(3H, s), 2.87(2H, m), 5.59(2H, s), 6.56(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.59(1H, m), 7.04(1H, d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.66(2H, m), 7.75(1H, s), 7.78(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.87(1H, s), 8.09(1H, s), 11.58(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1667\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $205.0\text{--}205.3^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 9 4

< 6 - ( (ベンジルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - フリル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 9 4 ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - ( ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - フリル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.337g) と N - ベンジルスルファミド (0.279g) から標題の化合物 (0.23g) を得た。

[化合物 ( 9 4 ) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.51(3H, s), 4.14(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 5.58(2H, s), 6.53(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.59(1H, m), 7.06(2H, m), 7.15(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.27(2H,

d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.57(1H, dd,  $J=8.1$  および  $1.4\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.72(1H, dd,  $J=8.6$  および  $1.4\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s), 8.31(1H, m), 11.59(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1656\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $187.3-187.5^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例 9 5

< 1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (N - 1 - プロピルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール (9 5) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.150g) と N - 1 - プロピルスルファミド (0.082g) から標題の化合物 (0.045g) を得た。

[化合物 (9 5) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.79(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.13(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.39-1.47(2H, m), 2.54-2.59(2H, m), 2.82-2.87(2H, m), 5.54(2H, s), 6.39(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.06(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.40(1H, s), 7.65(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.67-7.71(1H, m), 7.78(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.07(1H, s), 11.55(1H, brs)。

mp :  $174.3-175.7^{\circ}\text{C}$ 。

#### 実施例 9 6

< 6 - ( (N - 1 - プロピルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (9 6) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.150g) と N - 1 - プロピルスルファミド

化合物 (9 6) の物性

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.77(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.13(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ),

1.39-1.47(2H, m), 2.54-2.59(2H, m), 2.82-2.87(2H, m), 5.54(2H, s), 6.39(1H, d,

5.53(2H, s), 6.38(1H, d, J=8.3Hz), 7.06(1H, d, J=7.5Hz), 7.40(1H, s),  
7.63-7.68(2H, m), 7.77(1H, d, J=8.5Hz), 8.06(1H, s), 11.55(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1667 $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 169.3-171.0°C。

#### 実施例 9 7

< 6 - ( (N - 1 - ブチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - ( 2 - クロロ  
- 4 - n - ヘキシルベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 9 7 ) の合成 >

実施例 1 の方法に従い、6 - カルボキシ - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ヘキシルベン  
ジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.150g) と N - 1 - ブチルスルファミド  
(0.077g) から標題の化合物 (0.092g) を得た。

[化合物 ( 9 7 ) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.76(3H, t, J=7.4Hz), 0.75-0.84(3H, m), 1.20-1.27(8H,  
m), 1.36-1.43(2H, m), 1.47-1.54(2H, m), 2.50-2.55(2H, m), 2.86-2.90(2H, m),  
5.53(2H, s), 6.38(1H, d, J=8.0Hz), 7.04(1H, d, J=8.1Hz), 7.38(1H, s),  
7.64-7.71(2H, m), 7.78(1H, dd, J=8.4 および 2.0Hz), 8.08(1H, s), 11.55(1H,  
brs)。

IR(Nujol) : 1667 $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 172.1-173.4°C。

#### 試験例

< db/dbマウスを用いた血糖降下作用 >

#### 試験化合物

1 - ( 2 - クロロ - 4 - (n - ベンチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 6 -  
( ( 4 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール ( 1 5 )  
6 - ( ( N - 1 - ブチルアミノスルホニル ) カルバモイル) - 1 - ( 2 - クロロ  
- 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 7 6 )

#### 使用動物

C57BL/KsJ-dbm db+/db+, C57BL/KsJ-dbm +m/+m (Jackson Laboratory) の5週齢の雌性マウスを購入し、2～3週間の馴化期間の後実験に用いた。

#### 薬物調製

乳鉢を用いて検体を粉末餌 (CE-2、日本クレア) に混合した。混合比は0.01%の割合とした。群毎に2回/週給餌し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量を算出した。

#### 試験スケジュール

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった (実験期間は8週齢～10週齢)。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ (Chase Heparinized Capillary Tubes) を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、CO<sub>2</sub>ガスにより屠殺した。

#### 測定法

血糖値の測定には10～15  $\mu$ lの血漿を用い、グルコース酸化酵素法 (グルコースCII-テストワコー、和光純薬) により測定した。血漿中トリグリセライド濃度の測定には10～15  $\mu$ lの血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法 (トリグリセライドG-テストワコー) 又はGPO-DAOS法 (トリグリセライドE-テストワコー) により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には20  $\mu$ lの血漿 (-20℃で保存可能) を用い、抗体法 (ファデセフ-

#### 結果

db/dbマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差

Table 1. Blood glucose and plasma triglyceride levels in db/db and +/+ mice. (Values are mean  $\pm$  SEM, n = 10 mice per group.)

率(%)を求めた。結果は、化合物(15)を1mg/kgを投与した場合、血糖降下作用が79%、TG濃度降下作用が69%であり、化合物(76)を1mg/kgを投与した場合、血糖降下作用が71%、TG濃度降下作用が98%であった。

### 産業上の利用の可能性

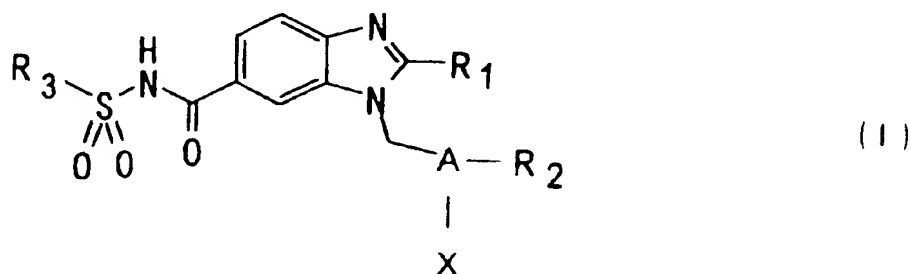
新規なベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩を提供した。これらの化合物または医薬として許容されるその塩は、血糖降下活性またはPDE5阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症等)、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全等)、高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、膵炎、骨粗鬆症、高尿酸血症、高血圧症、炎症性腸疾患、表皮細胞の分化異常に伴う皮膚疾患、狭心症、肺高血圧、うつ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症等)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポリン等により誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮的動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンス等)、腎炎、悪液質(例えば、癌・結核・内分泌性疾患およびエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少)、膵炎、またはPTCA後の再狭窄等の治療剤として有用である。さらに、レチノイドと組み合わせることにより、癌、再狭窄、アテローム



性動脈硬化症を含む細胞増殖異常に伴う疾患の治療に有用である。

## 請求の範囲

## 1. 下式 (I)



(式中、 $R_1$ は低級アルキル基または低級アルキルオキシ低級アルキル基であり、 $R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1から8のアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、アリールオキシ低級アルキル基、炭素数1から8のアルキルオキシ基、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキルオキシ基、炭素数3から8のアルキニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルアミノ基、N-置換低級アルキルアミノ基、チエニル基、フリル基、またはモルホリノ基であり、 $R_3$ は低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、低級アルキルアリール基、アリール低級アルケニル基、ハロチエニル基、低級アルキルアミノ基またはアリール低級アルキルアミノ基であり、

Aはベンゼン環、ナフタレン環またはピリジン環を表し、

Xはハロゲン原子を表す。)

で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩。

2. Aがベンゼン環である、請求項1に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその塩。

3. 低級アルキル基、低級アルキルオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基、アリールオキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ低級アルキルオキシ基、

低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキルオキシ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルチオ基、N-置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルケニル基、低級アルキルアリール基、アリール低級アルケニル基、低級アルキルアミノ基およびアリール低級アルキルアミノ基の低級アルキルまたは低級アルケニル部分の炭素数が1から6であり、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基の低級シクロアルキル部分の炭素数3から7であり、ならびにアリール基、アリール低級アルキル基、アリールオキシ低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基およびアリール低級アルキルアミノのアリール部分がフェニル基である、請求項2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその塩。

4.  $R_1$ がメチル基またはメチルオキシメチル基であり、

$R_2$ は水素原子、炭素数2から7のアルキル基、フェニル基、フェニルエチル基、フェニルオキシメチル基、炭素数1から8のアルキルオキシ基、(2-メチルオキシエチル)オキシ基、シクロペンチルメチルオキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数5から7のアルキニル基、トリフルオロメチル基、メチルチオ基、ブチリルアミノ基、N-メチルペンチルアミノ基、チエニル基、フリル基、またはモルホリノ基であり、 $R_3$ はブチル基、ペンチル基、ペンテニル基、フェニル基、メチルフェニル基、フェニルエテニル基、クロロチエニル基、炭素数2から6のアルキル基置換されているアミノ基、またはベンジルアミノ基である、請求項3に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその塩。

5. 1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-((1-プロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニル)-4-ブromo-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼ

カルバモイル) - 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチルベンズ  
イミダゾール、1 - (2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル) - 2-  
メチル-6 - ((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾ  
ール、1 - (2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル) - 2-メチル  
-6 - ((E) - (1-ペント-1-エン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミ  
ダゾール、1 - (2-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル) - 2-メ  
チル-6 - ((E) - (2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイ  
ミダゾール、6 - (1-ブタンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2-クロロ-4  
-(フェニルオキシメチル)ベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール、1 - (2  
-クロロ-4-(フェニルオキシメチル)ベンジル) - 2-メチル-6 - ((3-  
メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1 - (2-クロ  
ロ-4-(n-オクチルオキシ)ベンジル) - 2-メチル-6 - (1-ペンタン  
スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4-(n-オク  
チルオキシ)ベンジル) - 2-メチル-6 - ((4-メチルベンゼン)スルホニル  
カルバモイル)ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4-(n-ヘキシルオキ  
シ)ベンジル) - 2-メチル-6 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベン  
ズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ)ベンジル) - 2  
-メチル-6 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1  
- (2-クロロ-4-(n-ペンチルオキシ)ベンジル) - 2-メチル-6 - ((4-  
メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1 - (4-n  
-ブチルオキシ-2-クロロベンジル) - 2-メチル-6 - ((4-メチルベンゼ  
ン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4-(n-  
-プロピルオキシ)ベンジル) - 2-メチル-6 - (1-ペンタンスルホニルカル  
バモイル)ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4-(n-プロピルオキシ)  
ベンジル) - 2-メチル-6 - ((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)  
ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル) - 2-

メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-((2-メチルオキシエチル)オキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロペンチルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((5-クロロ-2-チオフエン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロ-

(2-クロロ-4-(2-チエニル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、

ー 1ーベントー 1ーエンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 6ー (ベンゼンスルホニルカルバモイル)ー 1ー (2ークロロー 4ー (2ーフリル) ベンジル)ー 2ーメチルベンズイミダゾール、 1ー (2ークロロー 4ー (2ーフリル) ベンジル)ー 2ーメチルー 6ー ( (3ーメチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1ー (2ークロロー 4ー (2ーフリル) ベンジル)ー 2ーメチルー 6ー ( (E)ー (2ーフェニルエテン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1ー (2ークロロー 4ー (2ーフリル) ベンジル)ー 6ー ( (5ークロロー 2ーチオフエン) スルホニルカルバモイル)ー 2ーメチルベンズイミダゾール、 6ー (1ーブタンスルホニルカルバモイル)ー 1ー (2ークロロー 4ー (2ーフリル) ベンジル)ー 2ーメチルベンズイミダゾール、 1ー (2ークロロー 4ー (2ーフリル) ベンジル)ー 2ーメチルー 6ー ( (E)ー 1ーベントー 1ーエンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1ー (2ークロロー 4ーフェニルベンジル)ー 2ー (メチルオキシメチル)ー 6ー (1ーペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1ー (2ークロロー 4ーフェニルベンジル)ー 6ー ( (4ーメチルベンゼン) スルホニルカルバモイル)ー 2ー (メチルオキシメチル) ベンズイミダゾール、 1ー (2ークロロー 4ー (1ーベンチンー 1ーイル) ベンジル)ー 2ーメチルー 6ー (1ーペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1ー (2ークロロー 4ー (1ーベンチンー 1ーイル) ベンジル)ー 2ーメチルー 6ー ( (4ーメチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1ー (2ークロロー 4ー (1ーヘキシンー 1ーイル) ベンジル)ー 2ーメチルー 6ー (1ーペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1ー (2ークロロー 4ー (1ーヘキシンー 1ーイル) ベンジル)ー 2ーメチルー 6ー ( (4ーメチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1ー (2ークロロー 4ー (1ーヘブチンー 1ーイル) ベンジル)ー 2ーメチルー 6ー (1ーペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 1ー (2ークロロー 4ー (1ーヘブチンー 1ーイル) ベンジル)ー 2ーメチルー 6ー ( (4ーメチルベンゼン) スルホニルカル

バモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-  
メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-  
(2-クロロ-4-エチルベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)  
スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-n-ブチル-2-クロ  
ロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズ  
イミダゾール、1-(4-n-ブチル-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-  
((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2  
-クロロ-4-(1-ペンチル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンス  
ルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ペン  
チル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバ  
モイル) ベンズイミダゾール、6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-1-  
(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、  
1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペ  
ンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1  
-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エンスル  
ホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシ  
ル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニル  
カルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベ  
ンジル)-2-メチル-6-((5-クロロ-2-チオフエン)スルホニルカルバ  
モイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘブチル)ベンジル)  
-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、  
1-(2-クロロ-4-(1-ヘブチル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-  
  
ンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイ

ンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-(2-フェニルエテン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((5-クロロ-2-チオフェン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(N-メチル-N-(1-ベンチル)アミノ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(N-メチル-N-(1-ベンチル)アミノ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-(N-1-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-(N-1-ブチルアミノ)-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-モルホリノベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-モルホリノベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(メチルチオ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((N-1-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-6-((N-1-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-((N-1-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズ



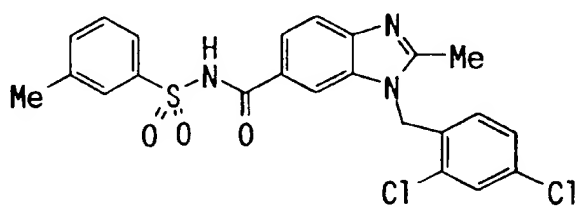
イミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-((N-1-ヘキシルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-((ベンジルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-((N-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((N-1-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-((N-1-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((N-1-ペンチルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-((ベンジルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-((N-1-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(メチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-6-((N-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((N-1-プロピルアミノスルホニル)カルバモイル)ベンズイミダゾール、6-((N-1-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2-クロロ-4-(エチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(ペンチルオキシ)ベンジル)-6-((N-エチルアミノスルホニル)カルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチル-6-4-(ペンチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-

カルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フリル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (N - 1 - プロピルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール、6 - ( (N - 1 - ブチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フリル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、6 - ( (ベンジルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - (2 - フリル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (N - 1 - プロピルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール、6 - ( (N - 1 - ブチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - エチルベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、6 - ( (N - 1 - ブチルアミノスルホニル) カルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - n - ヘキシルベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾールからなる群より選ばれる請求項 1 記載のベンズイミダゾール誘導体またはその塩。

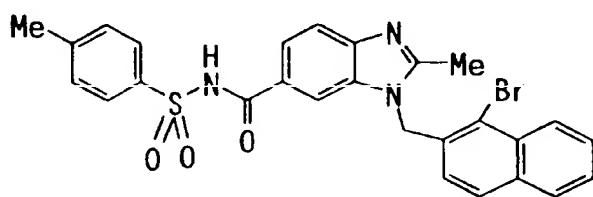
6. 請求項 1 から 5 のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体または医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、膵炎、骨粗鬆症、高尿酸血症、高血圧症、炎症性腸疾患、表皮細胞の分化異常に伴う皮膚疾患、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、腎炎、悪液質、膵炎、または P T C A 後の再狭窄の予防または治療のための医薬組成物。

1 / 20

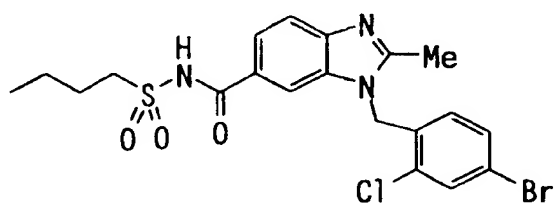
図 1



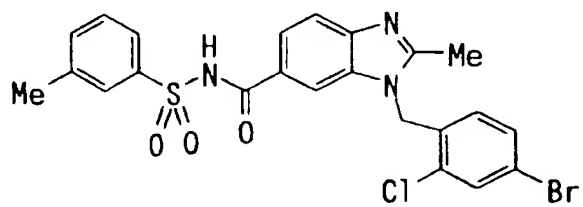
(1)



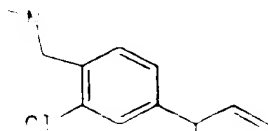
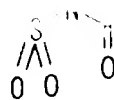
(2)



(3)



(4)

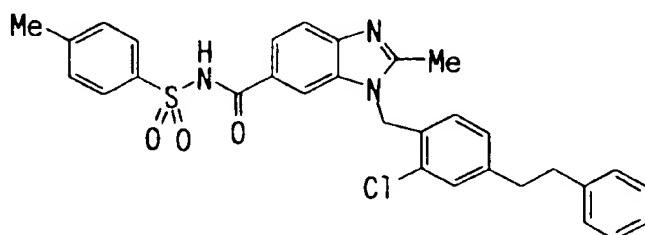


(5)

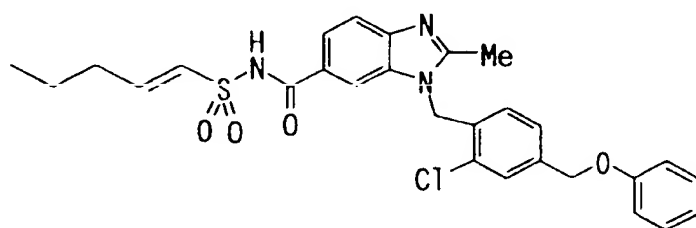


2 / 20

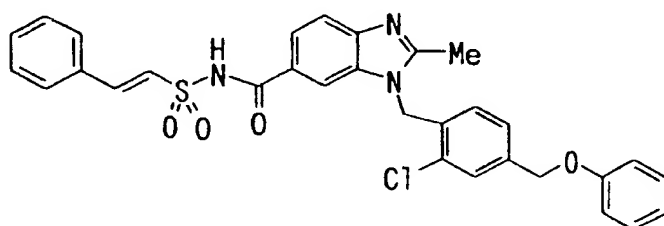
☒ 2



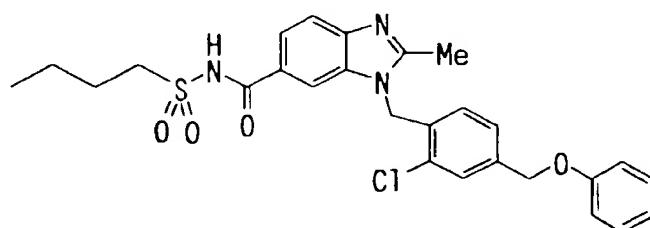
( 6 )



( 7 )

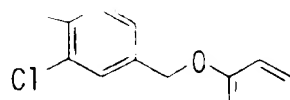


( 8 )



( 9 )

0 0 0

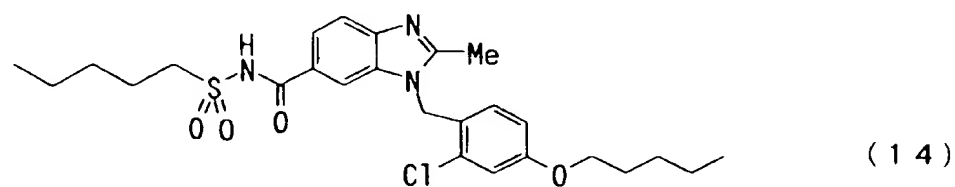
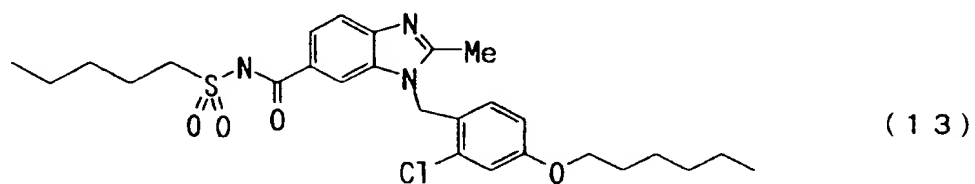
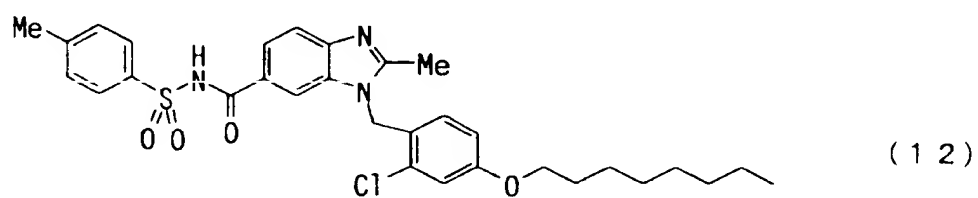
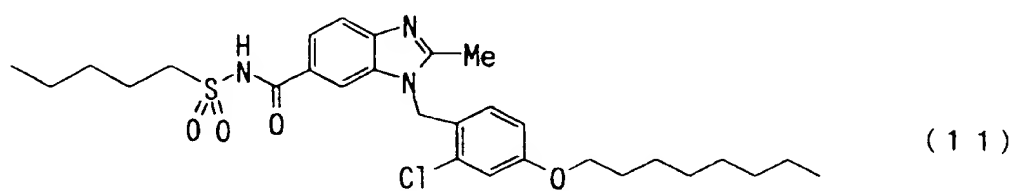


( 1 0 )



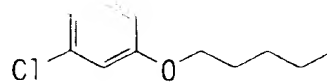
3 / 20

図 3



M

0 0 0

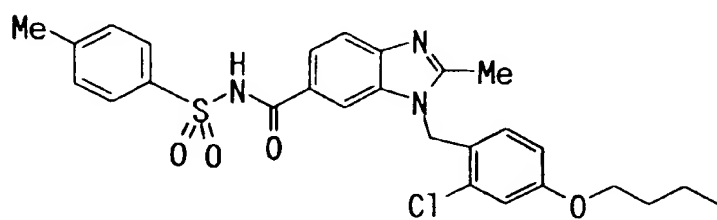




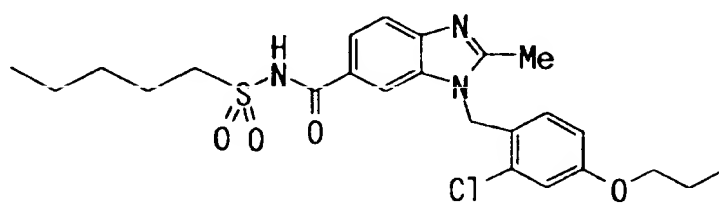


4 / 20

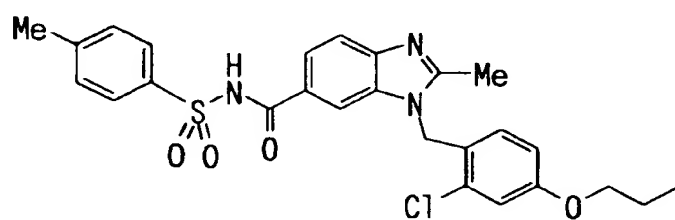
図 4



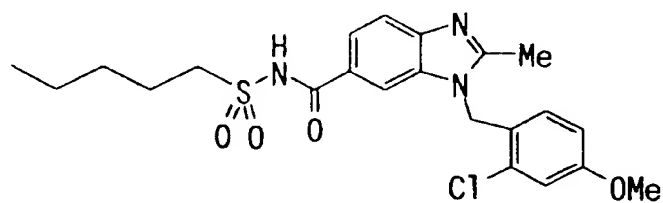
( 1 6 )



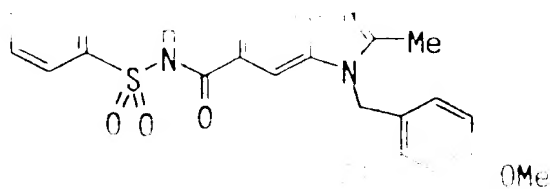
( 1 7 )



( 1 8 )



( 1 9 )

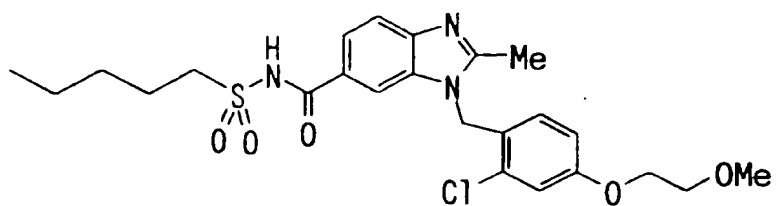


( 2 0 )

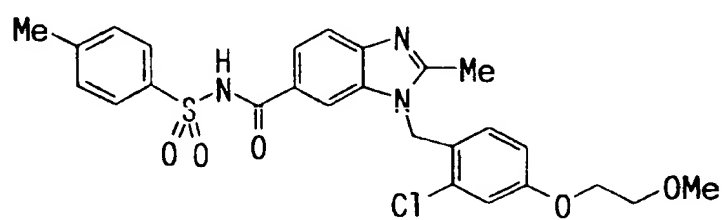


5 / 20

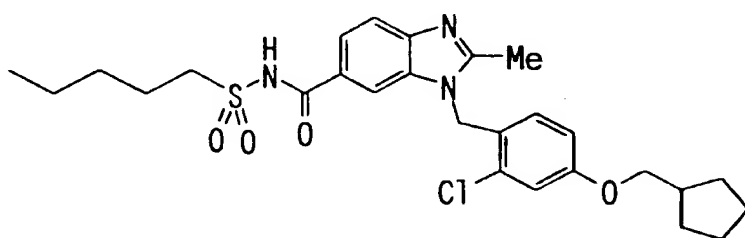
図 5



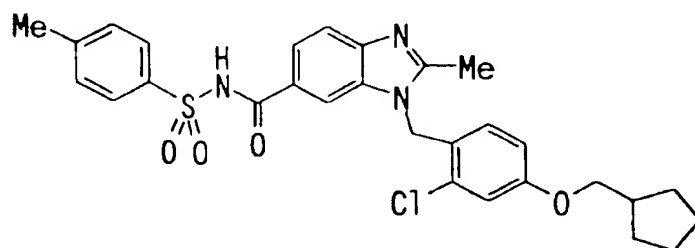
( 2 1 )



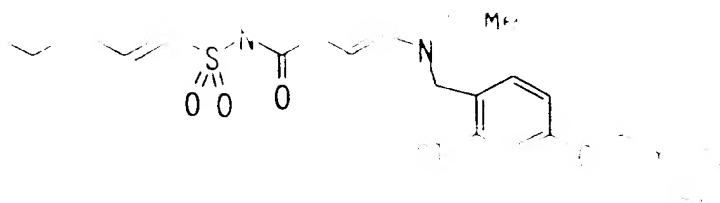
( 2 2 )



( 2 3 )



( 2 4 )

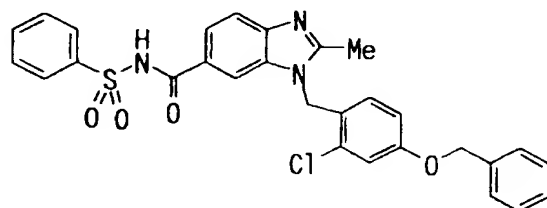


( 2 5 )

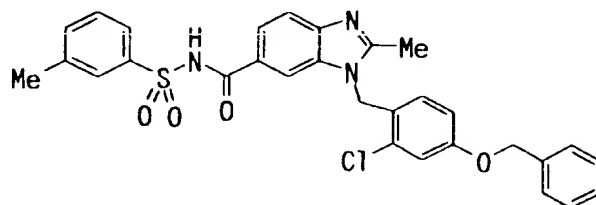


6 / 20

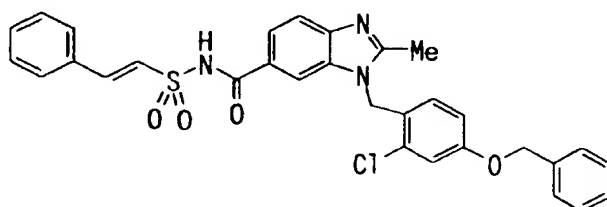
図 6



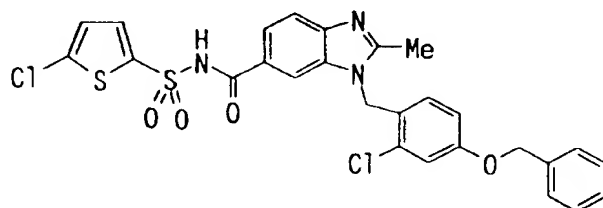
( 2 6 )



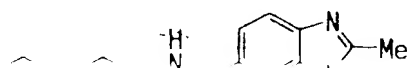
( 2 7 )



( 2 8 )



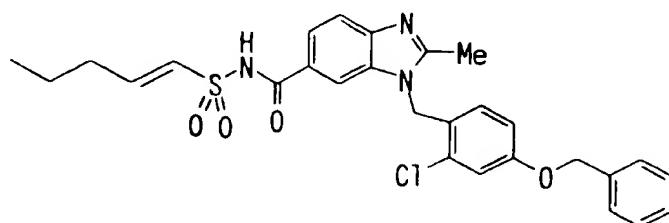
( 2 9 )



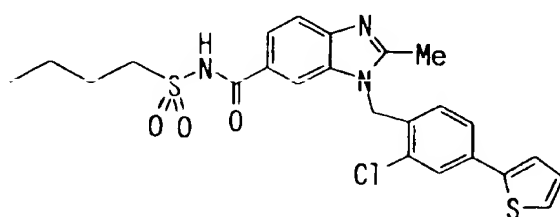


7 / 20

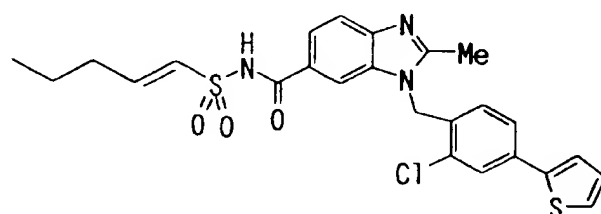
図 7



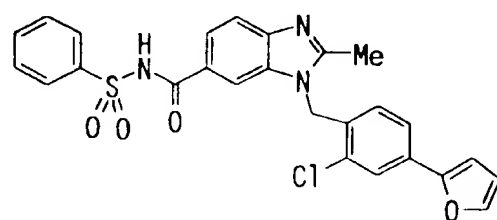
( 3 1 )



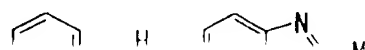
( 3 2 )



( 3 3 )



( 3 4 )

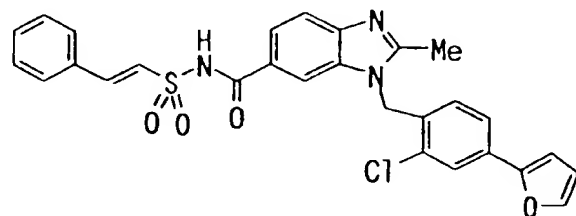




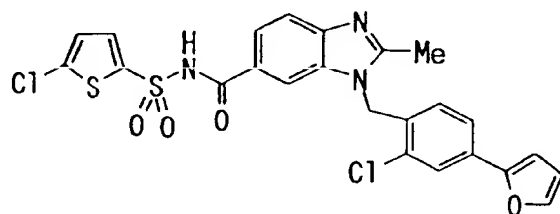


8 / 20

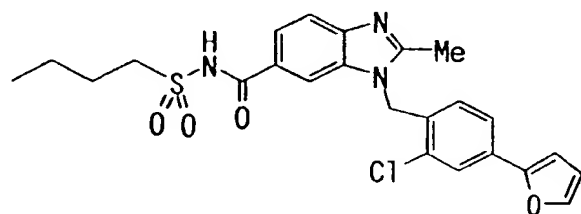
[8]



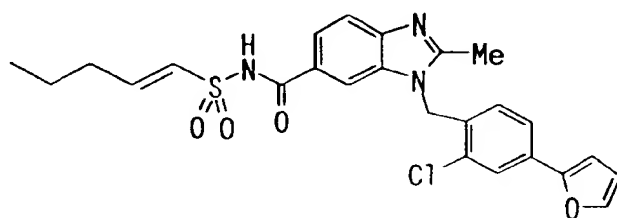
(36)



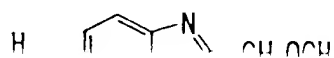
(37)



(38)



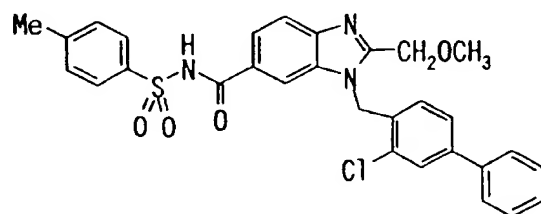
(39)



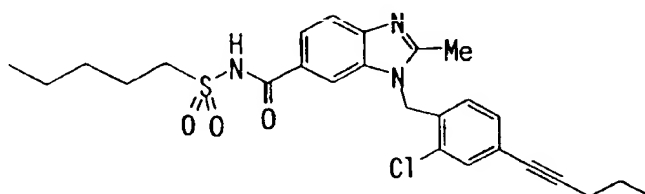


9 / 20

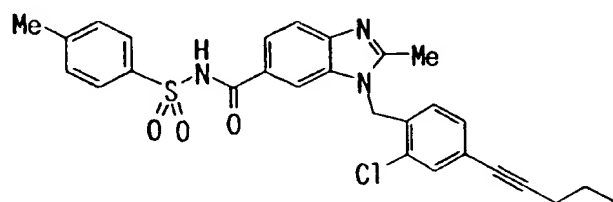
図 9



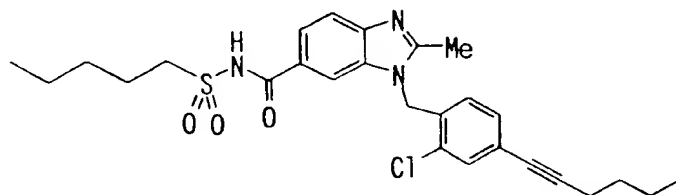
( 4 1 )



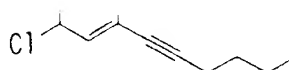
( 4 2 )



( 4 3 )



( 4 4 )

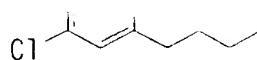
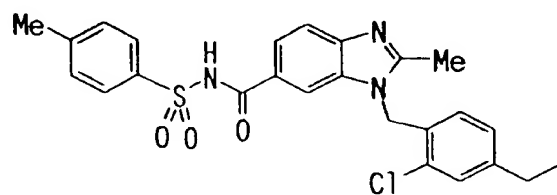
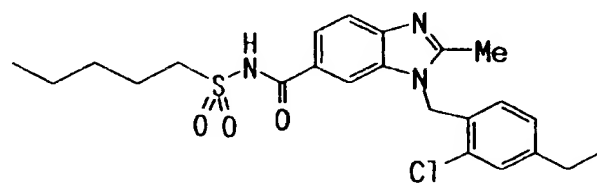
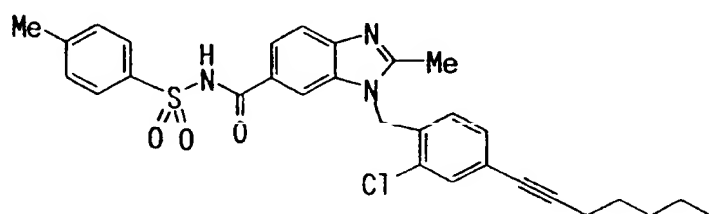
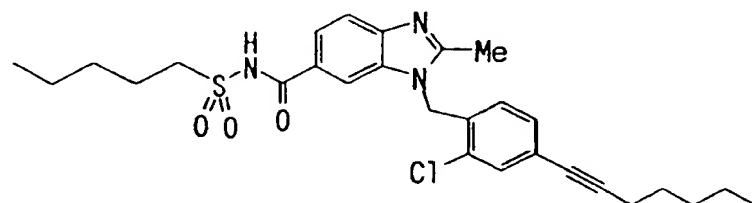


( 4 5 )



10 / 20

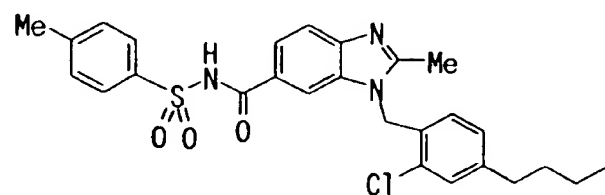
図 10



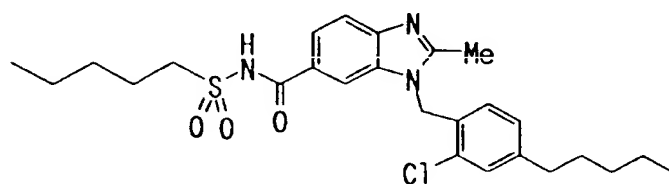


11/20

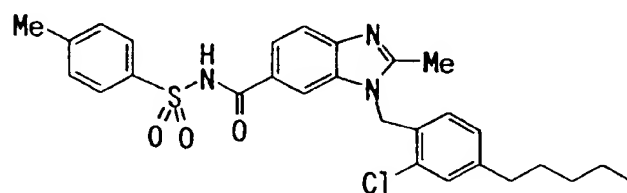
図 11



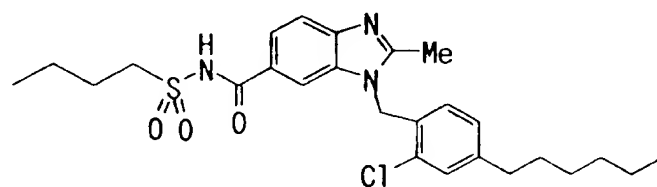
(51)



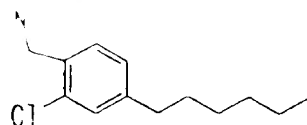
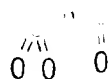
(52)



(53)



(54)

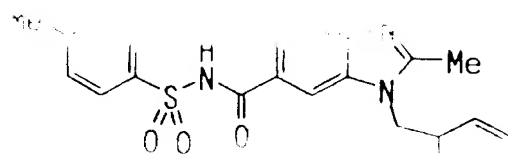
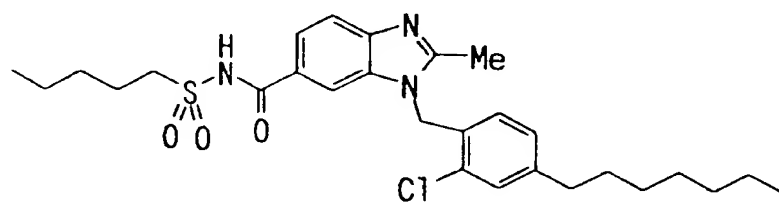
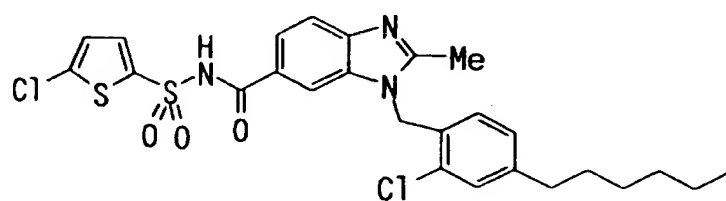
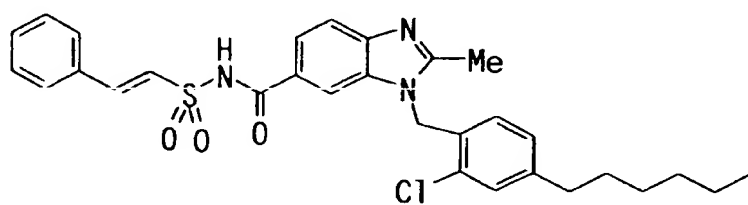
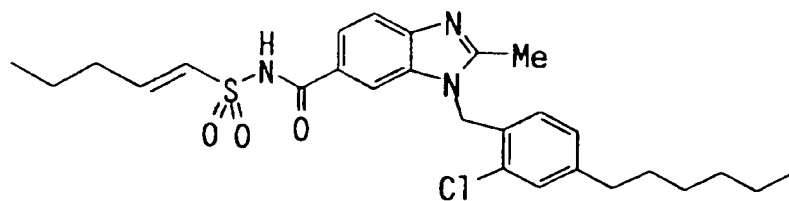






12 / 20

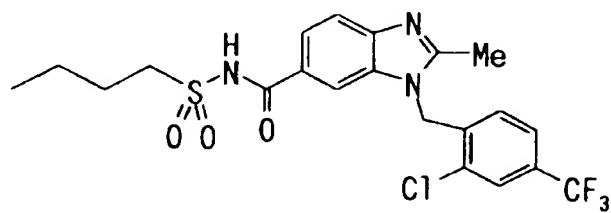
図 12



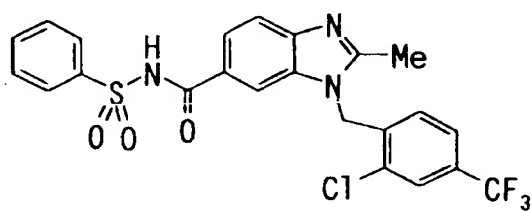


13 / 20

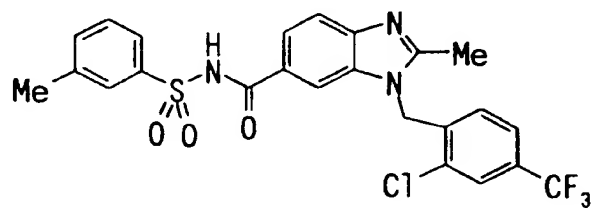
図 13



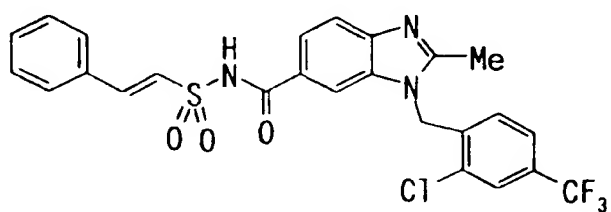
( 6 1 )



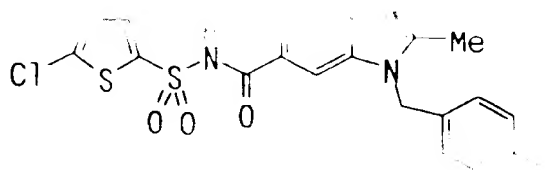
( 6 2 )



( 6 3 )



( 6 4 )

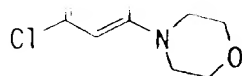
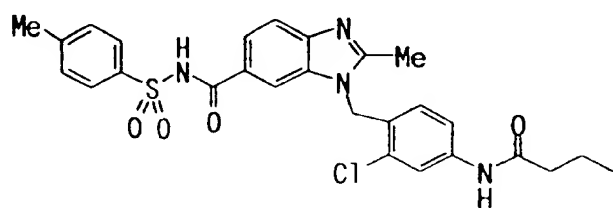
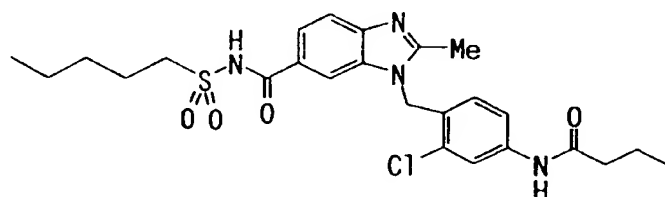
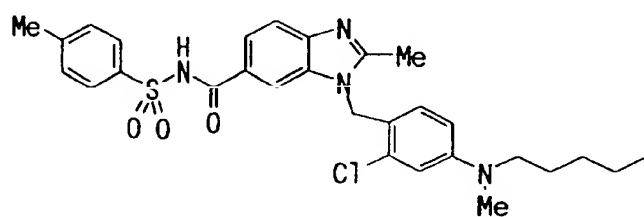
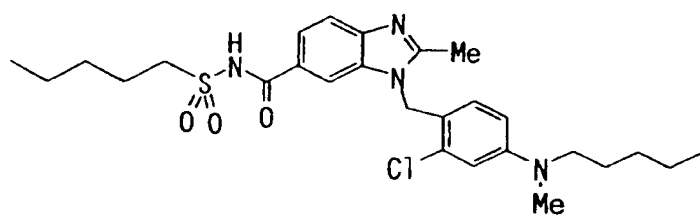


( 6 5 )



14 / 20

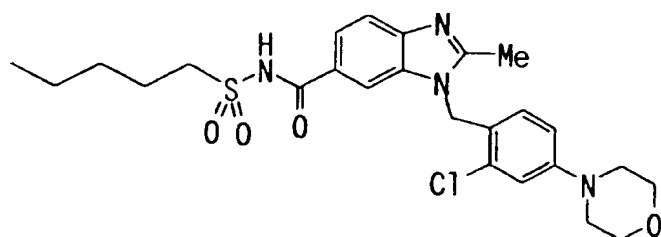
図 14



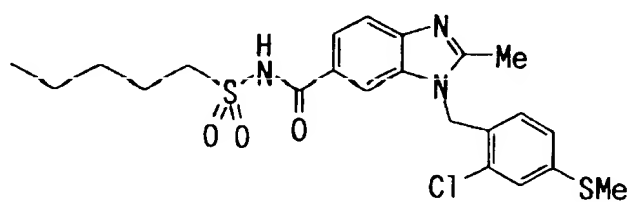


15 / 20

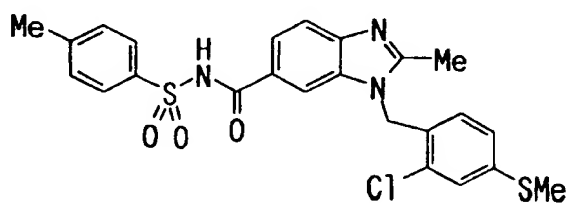
図 15



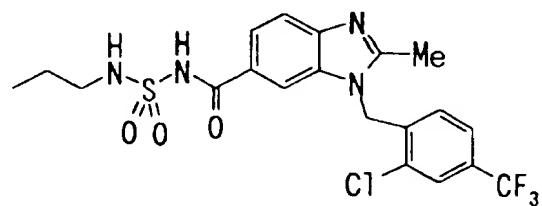
(71)



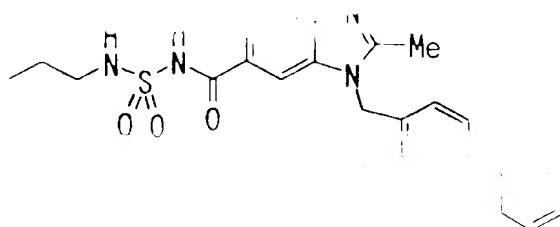
(72)



(73)



(74)



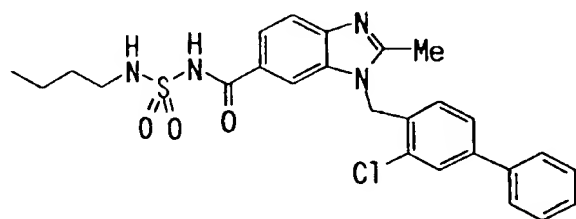
(75)



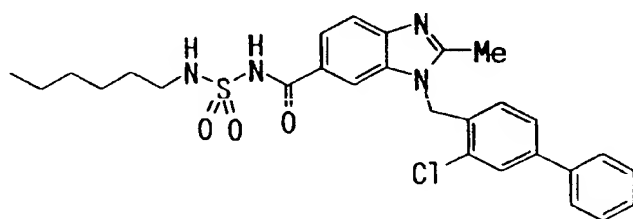


16 / 20

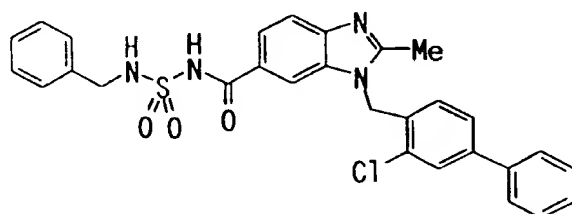
☒ 16



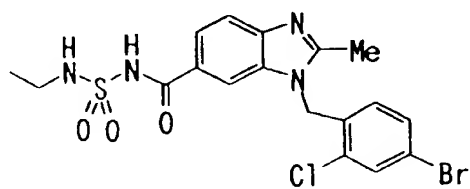
(76)



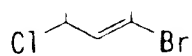
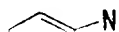
(77)



(78)



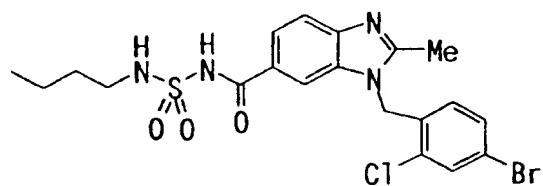
(79)



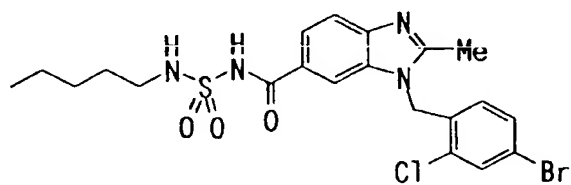


17/20

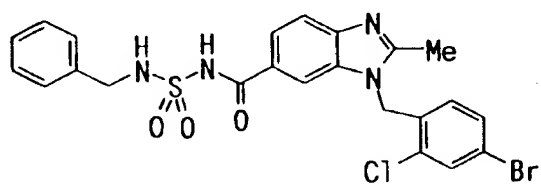
図 17



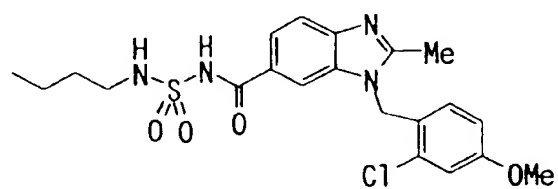
(81)



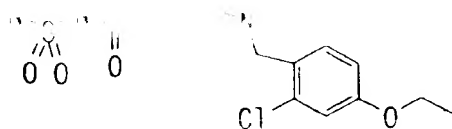
(82)



(83)



(84)

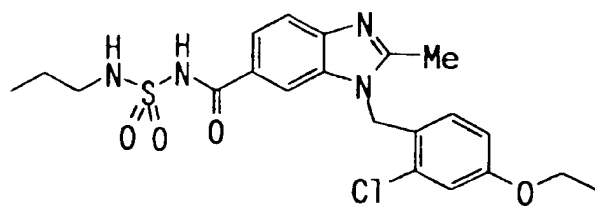


(85)

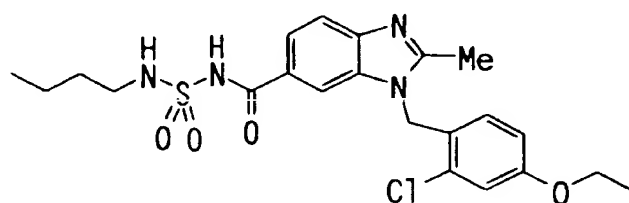


18 / 20

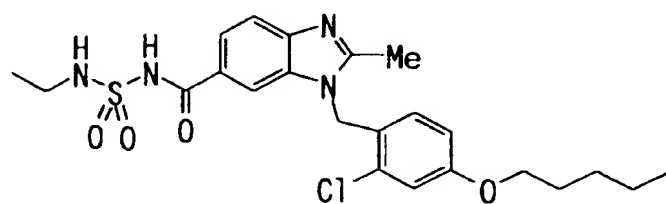
☒ 18



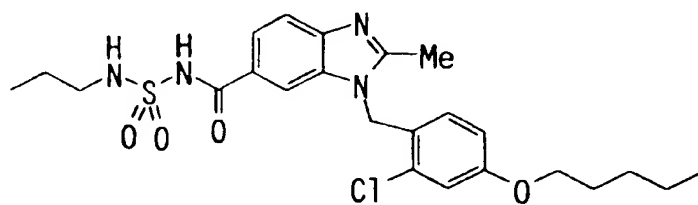
(86)



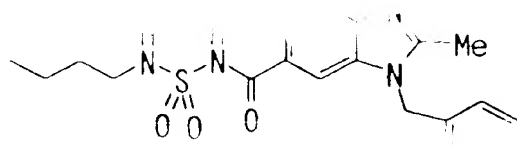
(87)



(88)



(89)

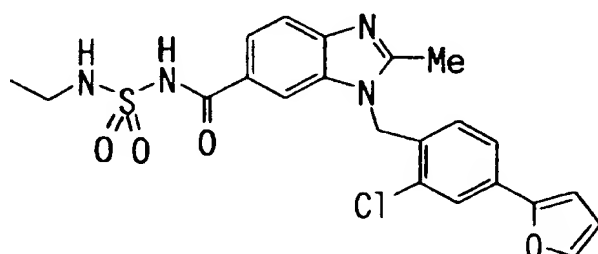


(90)

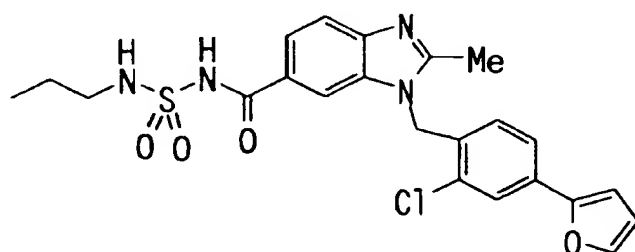


19 / 20

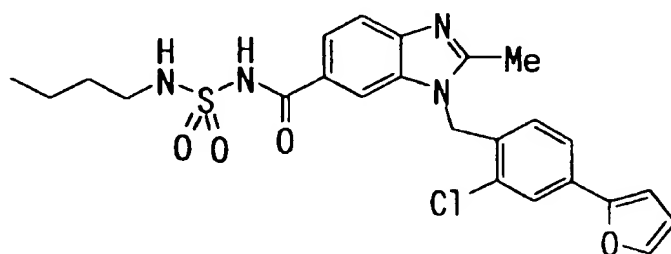
図 19



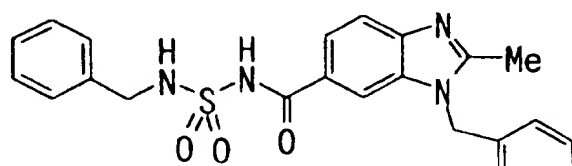
( 9 1 )



( 9 2 )



( 9 3 )

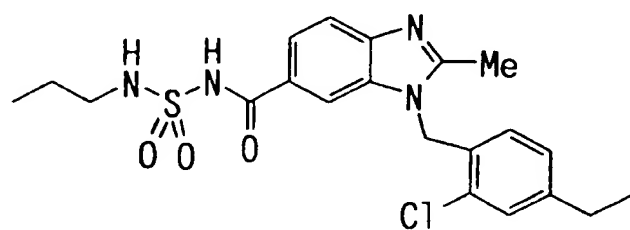




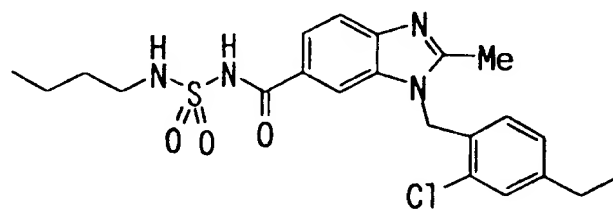


20/20

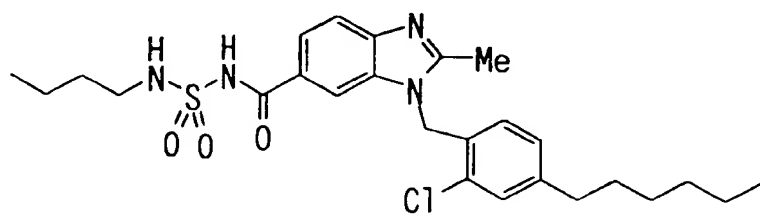
図 20



( 9 5 )



( 9 6 )



( 9 7 )



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07222

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D235/08, C07D405/10, C07D409/10, C07D409/12,  
A61K31/4184, A61K31/5377, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10,  
A61P15/10, A61P27/06, A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D235/08, C07D405/10, C07D409/10, C07D409/12,  
A61K31/4184, A61K31/5377, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10,  
A61P15/10, A61P27/06, A61P9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 97/24334, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 July, 1997 (10.07.97), Claim 1 & CA, 2241186, A & EP, 882718, A	1-6
PX	WO, 99/00373, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 January, 1999 (07.01.99), Claim 1 & AU, 9879346, A	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document

Date of the actual completion of the international search:  
17 March, 2000 (17.03.00)

Date of mailing of the international search report:  
04 April, 2000 (04.04.00)

Name and mailing address of the ISA  
International Searching Authority

Address of the ISA

Facsimile No.

Telephone No.



國際出願番号 PCT/J P 99/07222

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07D235/08, C07D405/10, C07D409/10, C07D409/12, A61K31 4184, A61K31/5377, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P15/10, A61P27/06, A61P9/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. C17 C07D235/08, C07D405/10, C07D409/10, C07D409/12, A61K31/4184, A61K31/5377, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P15/10, A61P27/06, A61P9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使⽤した電⼦データベース（データベースの名称、調査に使⽤した用語）

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)

### C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 97/24334, A1 (藤沢薬品工業株式会社) 10. 7月. 1997 (10. 07. 97) 請求の範囲1 & CA, 2241186, A & EP, 882718, A	1-6
PX	WO, 99/00373, A1 (藤沢薬品工業株式会社) 7. 1月. 1999 (07. 01. 99) 請求の範囲1 & AU, 9879346, A	1-6

□ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であつて出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であつて、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号：100-8915

1. 野火燒山，寸草不留。

特許庁審査官（権限のある職員）

吉住 和之

自

4 P 198.10

